

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**UTILIDAD DE UN PROTOCOLO ESTANDARIZADO  
ANATOMOPATOLÓGICO EN LA EVALUACIÓN DE LOS  
MÁRGENES DE RESECCIÓN TRAS  
DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA.  
IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y EVALUACIÓN DE  
FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER DE PÁNCREAS**

**TESIS DOCTORAL**

**MARCELLO DI MARTINO**

**DIRECTOR: Prof. Dra. ELENA MARTÍN PÉREZ**

**Madrid, 2016**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**UTILIDAD DE UN PROTOCOLO ESTANDARIZADO  
ANATOMOPATOLÓGICO EN LA EVALUACIÓN DE LOS  
MÁRGENES DE RESECCIÓN TRAS  
DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA.  
IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y EVALUACIÓN DE  
FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER DE PÁNCREAS**

TESIS DOCTORAL presentada por el Licenciado en Medicina  
D. MARCELLO DI MARTINO, para optar al grado de Doctor en  
Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

**DIRECTOR:**

Prof. Dr. D<sup>a</sup>. ELENA MARTÍN PÉREZ

MADRID, 2016

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**D<sup>a</sup>. MARÍA ELENA MARTÍN PÉREZ**, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Como Directora de la presente Tesis Doctoral

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado **“UTILIDAD DE UN PROTOCOLO ESTANDARIZADO ANATOMOPATOLÓGICO EN LA EVALUACIÓN DE LOS MÁRGENES DE RESECCIÓN TRAS DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA. IMPLICACIONES PRONÓSTICAS Y EVALUACIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER DE PÁNCREAS”** realizado por D. MARCELLO DI MARTINO reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que así conste, se firma el presente certificado en Madrid, a 20 de septiembre de dos mil dieciséis.

Fdo: Prof. María Elena Martín Pérez

## AGRADECIMIENTOS

*Mi agradecimiento más grande va a todas aquellas personas que han cruzado mi camino, a lo largo de mi vida, y queriendo o sin querer, han hecho de mi lo que hoy en día soy.*

Gracias

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	5
<b>RESUMEN</b> .....	9
<b>I.INTRODUCCIÓN</b> .....	14
<b>1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA PANCREÁTICA</b> .....	15
1.1. Anatomía pancreática.....	15
1.1.1. Referencias anatómicas esenciales .....	15
1.1.2. Circulación pancreática.....	17
1.2. Fisiología pancreática.....	22
<b>2. CÁNCER DE CABEZA DE PÁNCREAS</b> .....	25
2.1. Epidemiología .....	25
2.2. Factores de riesgo y marcadores pronósticos moleculares en el cáncer de páncreas.....	25
2.2.1. Factores de riesgo en el cáncer de páncreas.....	25
2.2.2. Marcadores pronósticos moleculares: progresión genética de la neoplasia intraepitelial pancreática al adenocarcinoma invasivo.....	27
2.3. Diagnóstico .....	30
2.3.1. Clínica .....	30
2.3.2. Marcadores.....	31
2.3.3. Pruebas de imagen.....	31
a) Tomografía Computarizada (TC) .....	32
b) Resonancia Magnética (RM).....	33
c) Ecografía endoscópica (EE) .....	34
d) Tomografía por emisión de positrones (PET).....	34
2.4.4. Otras pruebas.....	35
a) Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).....	35
b) Laparoscopia diagnóstica.....	35
2.4. Estadificación y definición de la enfermedad resecable, borderline resecable y localmente avanzada. ....	36
2.5. Tratamiento Quirúrgico .....	39
2.5.1. Técnica.....	39
2.5.1.1. Duodenopancreatectomía cefálica (intervención de Whipple).....	39
2.5.1.2. Resección estándar en los tumores de cuerpo y cola.....	45
2.5.2. Cirugía abierta versus laparoscópica.....	46
2.5.3. Linfadenectomía.....	47
2.6. Morbilidad, mortalidad perioperatoria y supervivencia a largo plazo.....	49
2.7. Quimioterapia y quimiorradioterapia el carcinoma de páncreas .....	51
2.7.1. Adyuvancia en adenocarcinomas resecables y borderline .....	51
2.7.2. Neoadyuvancia en adenocarcinomas resecable y borderline.....	54

2.7.3. Adenocarcinomas irresecables.....	55
<b>3. ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE LAS MUESTRAS.....</b>	<b>59</b>
3.1. Clasificación histológica .....	60
3.2. Manejo de las muestras .....	60
3.2.1. Tallado y Margen de Resección Circunferencial (MRC).....	61
3.2.2. Mesopáncreas y calidad de escisión de mismo.....	65
3.2.3. Numero de ganglios linfáticos analizados .....	66
3.2.4. Grados de regresión tumoral (de Mandard) .....	67
3.3. Informe homogéneo del cáncer de páncreas.....	69
<b>II.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>73</b>
1. Hipótesis de trabajo.....	74
2. Objetivos.....	74
<b>III. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>75</b>
1.- Diseño del estudio .....	76
1.1.- Selección de la muestra de intervención .....	76
1.1.1.- Criterios de inclusión.....	76
1.1.2.- Criterios de exclusión.....	77
2. Descripción de los procedimientos.....	77
2.1. Pruebas de imagen.....	77
2.2. Procedimientos quirúrgicos.....	79
2.3. Estudio anatomopatológico.....	83
3. Tamaño de la muestra.....	91
4. Variables de estudio.....	91
4.1. Variables demográficas.....	91
4.2. Variables preoperatorias.....	92
4.3. Variables de la cirugía .....	92
4.4. Variables anatomopatológicas.....	93
4.5. Variables postoperatorias.....	94
5. Análisis estadístico.....	96
5.1. Estadística descriptiva.....	96
5.2. Estadística analítica.....	96
6. Aspectos éticos y legales.....	98
6.1. Confidencialidad de los datos.....	98
6.2. Interferencia con los datos de prescripción del médico.....	99
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>100</b>
1.- Estudio descriptivo .....	101

2. Tasa de recidiva en adenocarcinomas pancreáticos.....	111
3. Supervivencia libre de enfermedad en adenocarcinomas pancreáticos.....	114
4. Supervivencia global en adenocarcinomas pancreáticos.....	117
5. Estudio anatomopatológico estandarizado.....	120
5.1 Estudio anatomopatológico estandarizado en adenocarcinomas pancreáticos.....	125
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>131</b>
1. Factores pronósticos tras DPC en el cáncer de páncreas .....	132
1.1. Afectación ganglionar y cociente ganglionar (CG).....	133
1.2. Infiltración perineural, linfo-vascular.....	134
1.3. Radicalidad de la resección y margen de resección circunferencial (MRC)....	135
1.4. Diferenciación tumoral.....	136
1.5. Resección vascular.....	137
1.6. Variables analíticas preoperatorias .....	138
2. Estudio anatomopatológico estandarizado.....	139
2.1. Definición de los márgenes de resección (MR).....	139
2.2. Forma de tallado de la pieza de DPC .....	141
2.3. Definición de afectación del margen de resección (MR) .....	142
3. Afectación MRC (Tasa de resección R0/R1).....	146
3.1. Afectación del MRC antes y después de la aplicación de un PE.....	146
3.2. Afectación del MRC en relación al origen del tumor.....	149
3.3. Afectación del MRC en relación a los distintos márgenes.....	150
4. Otros hallazgos del estudio anatomopatológico estandarizado.....	155
5. Recurrencia, supervivencia, SLE y relación con la afectación del MRC.....	156
5.1. Recurrencia y SLE.....	156
5.2. Supervivencia.....	157
6. Puntos fuertes y Limitaciones del estudio.....	161
6.1. Puntos fuertes .....	161
6.2. Limitaciones .....	161
7. Nuevas líneas de investigación y aplicación.....	162
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>164</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>166</b>



<b>VIII. ANEXOS</b> .....	189
Anexo I. Estadificación de tumores periampulares (AJCC 7th edición).....	190
Anexo II. Protocolo Estandarizado.....	194
Anexo III. Hoja de Recogida de Datos – Páncreas .....	195
Anexo IV. Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas de la Cirugía Pancreática según Dindo y Clavien.....	200
Anexo V. Definición de Fístula Pancreática .....	201
Anexo VI. Clasificación de Hemorragia .....	202
Anexo VII. Definición de Retraso del Vaciamiento Gástrico (RVG) .....	203

# ABREVIATURAS

## ABREVIATURAS

Ach :	Acetilcolina
AGD:	Arteria Gastroduodenal
AH:	Arteria Hepática
AHPBA:	Acrónimo en inglés de: <i>"American Hepato-Pancreato-Biliary Association"</i>
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AMS:	Arteria Mesentérica Superior
ASA:	Acrónimo en inglés de: <i>"American Society of Anesthesiologists"</i>
ASCO:	Acrónimo en inglés de: <i>"American Society of Clinical Oncology"</i>
CCK:	Colecistoquinina
CEA:	Antígeno Carcinoembrionario
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica
CG:	Cociente Ganglionar
CG15:	Cociente ganglionar > 0,15
CGRP:	Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
CP:	Carcinoma de Páncreas
CPRE:	Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
DE:	Desviación estándar
DM:	Diabetes mellitus
DPC:	Duodenopancreatectomía Cefálica
EE:	Ecografía Endoscópica
EGF:	Factor de Crecimiento Epidérmico
FGF:	Factor de Crecimiento de Fibroblastos
5-FU:	5-fluorouracilo
G-GT:	Gamma glutamil-transpeptidasa
GIST:	Tumores del estroma gastrointestinal
GGT o γ-GT:	Gamma glutamil-transpeptidasa
GOT/AST:	Aspartato-aminotransferasa
GPT/ALT:	Alanino-aminotransferasa
EGF:	Factor de Crecimiento Epidérmico
FGF:	Factor de Crecimiento de los Fibroblastos
FOLFIRINOX:	5-FU/leucovorin – irinotecano – oxaliplatino
GEMOX:	Gemcitabina – oxaliplatino
GITSG:	Acrónimo en inglés de: <i>"Gastrointestinal Tumor Study Group"</i>
HGF:	Factor de Crecimiento de los Hepatocitos
HR:	Hazard Ratio
HTA:	Hipertensión arterial
IC:	Intervalo de confianza
IGF:	Factor de crecimiento parecido a Insulina
ILP:	Intervalo libre de progresión
IMC:	Índice de Masa Corporal

ISGPS:	Acrónimos en inglés de: <i>“International Study Group of Pancreatic Surgery”</i>
LEEPP:	Acrónimo en inglés de: <i>“Leeds Pathology Protocol”</i>
M.AMS:	Margen arteria mesentérica superior
M.VMS:	Margen vena mesentérica superior
M.Dis:	Margen distal
M.Pr:	Margen proximal
MA:	Margen anterior
MB:	Margen biliar
MM:	Margen medial
MP:	Margen posterior
MR:	Margen de resección
MRC:	Margen de resección circunferencial
MRCp:	Margen de resección circunferencial positivo
MRCn:	Margen de resección circunferencial negativo
NE:	No especificado
NL:	Neutrófilos/linfocitos
NL5:	Cociente neutrófilos linfocitos > 5
NCCN:	Acrónimo en inglés de <i>“National Comprehensive Cancer Network”</i>
NoPE:	No protocolo estandarizado
NPMI:	Neoplasia Papilar Mucinoso Intraductal
NS:	No significativo
OR:	Odd Ratio
PCT:	Percutáneo
PL:	Plaquetas/linfocitos
PL150:	Cociente plaquetas/linfocitos > 150
PAAF:	Punción-Aspiración con Aguja Fina
PanIN	Neoplasia Intraepitelial Pancreática
PE:	Protocolo estandarizado
PET:	Tomografía con emisión de positrones
PS:	Performance Status
QT:	Quimioterapia
QRT:	Quimioradioterapia
RCP:	Acrónimo en inglés de <i>“Real College of Pathologist”</i>
RCT:	Estudio clínico randomizado controlado
RM:	Resonancia Magnética
RT:	Radioterapia
SG:	Supervivencia global
SLE:	Supervivencia libre de enfermedad
SM:	Supervivencia mediana
SPINK1:	Serina Proteasa Tipo Kazal 1
SSAT:	Acrónimo en inglés de <i>“Surgery of the Alimentary Tract”</i>
SSO:	Acrónimo en inglés de <i>“Society of Surgical Oncology”</i>
TC:	Tomografía Computarizada

TCMD:	Tomografía computarizada multidetector
TGC:	Tronco Gastro-Cólico
TGF:	Factor de Transformación del Crecimiento
TNE:	Tumores neuroendocrinos
UICC:	Acrónimo en inglés de: <i>“Union for International Cancer Control”</i>
VC:	Vena Cava
VEGF:	Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular
VIP:	Péptido Intestinal Vasoactivo
VMS:	Vena Mesentérica Superior
VMI:	Vena Mesentérica Inferior
VP:	Vena Porta

# RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:**

El cáncer de páncreas (CP) continúa siendo uno de los tumores digestivos con peor pronóstico. La cirugía es el único tratamiento que permite alcanzar supervivencia a largo plazo aunque menos del 25% de los casos son subsidiarios de tratamiento quirúrgico con intención curativa. Siempre ha sido sorprendente que resecciones aparentemente oncológicas, con tasas de R0 del 70-75%, no se traduzcan en una mayor supervivencia que las resecciones R1. La evaluación histológica de los márgenes de resección en las piezas de duodenopancreatectomía cefálica (DPC) ha sido un tema poco investigado durante años por las controversias existentes en la definición del margen de resección circunferencial (MRC) y por las dificultades existentes para la manipulación y tallado de las piezas quirúrgicas por parte de los anatomopatólogos. La gran variabilidad de la tasa de resecciones R1, que oscila entre el 16 y el 85% en las series publicadas, cuestionan la fiabilidad y la uniformidad de la técnicas de tallado y examen de las piezas quirúrgicas por falta de falta de protocolos estandarizados en el análisis histopatológico de las piezas de resección, lo que conlleva una infraestimación de las verdaderas tasas de resecciones R1 y su real valor pronóstico a largo plazo.

**OBJETIVOS:**

El objetivo principal del estudio es comparar las tasas de afectación de los márgenes de resección circunferencial en los CP sometidos a DPC, antes y después de la instauración de un protocolo estandarizado (PE) de estudio anatomopatológico. Los objetivos secundarios son: a) comparar los resultados oncológicos de las resecciones R0 y R1 en los pacientes estudiados con un PE, evaluando la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG), b) evaluar los factores de riesgo relacionados con la recidiva en CP tras DPC, c) determinar los factores de riesgo relacionados con la SLE, y d) valorar los factores de riesgo relacionados con la SG.

**PACIENTES Y MÉTODOS:**

Estudio de cohortes prospectivo con un grupo control histórico de 109 pacientes intervenidos de tumores periampulares, antes y después de la aplicación de un PE de estudio anatomopatológico de las piezas de DPC en la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid entre Enero 2004 y Diciembre 2014. Las piezas de DPC fueron estudiadas según el PE desarrollado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de La Princesa que consiste en la tinción multicolor de los márgenes de

resección circunferencial pancreáticos y la sección del espécimen en un plano perpendicular al eje duodenal.

El grupo de estudio (PE) incluyó 48 pacientes intervenidos de DPC desde marzo 2009 hasta diciembre 2014 tras la instauración del PE, mientras que el grupo control (noPE) incluyó 61 pacientes desde enero 2004 hasta febrero 2009 antes de la aplicación de dicho protocolo. Se analizaron variables demográficas, preoperatorias, de la cirugía, postoperatorias y anatomopatológicas. Se analizaron la tasa de recidiva, la SLE y la SG y los factores asociados con ellas.

Para el estudio estadístico, se diseñó una base de datos específica y se realizó un análisis univariante y multivariante para establecer el efecto independiente de las variables. Se utilizó el programa estadístico SPSS® 21ª ed.®.

## RESULTADOS:

Se realizó inicialmente un análisis de la tasa de recidiva y de la supervivencia de los CP sometidos a DPC entre Enero 2004 y Diciembre 2014. En el análisis univariado de la tasa de recidiva, SLE y SG, se identificaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de afectación ganglionar ( $p = 0,034$ ;  $p = 0,025$ ;  $p = 0,034$ , respectivamente); el CG15 ( $p = 0,046$ ;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,001$ ) la tasa de invasión microvascular, ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,016$ ;  $p = 0,025$ ); la tasa de invasión linfática ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,039$ ;  $p = 0,048$ ), la tasa de invasión perineural ( $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ;  $p = 0,003$ ); y la tasa de afectación del MRC, ( $p = 0,013$ ;  $p = 0,011$ ;  $p = 0,001$ ). En el estudio multivariado, solo la invasión perineural se asoció significativamente a la recidiva (OR 34,481; IC95%: 2,562 - 437,521). Tanto el CG15 (HR 3,53; IC 95%: 1,38 – 8,98) como la invasión perineural (HR 13,38; IC 95%: 1,62 – 109,97) se identificaron como factores pronósticos independientes relacionados con una disminución de la SLE, e igualmente con una disminución de la SG: CG15 (HR 2,92; IC 95%: 1,19 – 7,17) e invasión perineural (HR 10,25; IC 95%: 1,19 – 88,06).

Cuando se aplicó un PE a los pacientes con tumores periampulares malignos, observamos diferencias significativas en cuanto al número de ganglios aislados en la pieza quirúrgica  $17,0 \pm 7,1$  en el grupo PE vs  $8,0 \pm 6,6$  en el grupo NoPE ( $p = 0,003$ ); la tasa de pN1, 29 pacientes (60,4%) vs 19 (31,1%) ( $p < 0,001$ ); la tasa de invasión microvascular, 32 (66,6%) vs 21 (34,4%) ( $p = 0,001$ ) y la tasa de afectación del MRC, 20 pacientes (41,7%) vs 11 (18,0%) ( $p = 0,010$ ).

Al comparar el grupo de pacientes con MRC positivo (MRCp) con aquellos en los que el MRC fue negativo (MRCn), se apreciaron diferencias significativas en cuanto a una mayor tasa de resección vascular ( $p = 0,016$ ); tumor más avanzado ( $p = 0,028$ ); mayor número de



ganglios afectados ( $p = 0,007$ ); CG15 ( $p = 0,001$ ); mayor porcentaje de infiltración vascular ( $p = 0,031$ ); de infiltración linfática ( $p = 0,016$ ) y de infiltración perineural ( $p = 0,001$ ). Con un seguimiento medio de 28 meses, se identificaron diferencias significativas en cuanto a mayor tasa de recidiva ( $p = 0,002$ ) y menor SLE ( $p = 0,001$ ), SM ( $p = 0,002$ ) y supervivencia al año ( $p = 0,009$ ) en pacientes con MRCp.

En el subanálisis de pacientes con CP, cuando se aplicó un PE, la tasa de afectación del MRC pasó de 23,3% en el grupo NoPE a 57,5% en el grupo PE ( $p = 0,011$ ). Además, se identificaron diferencias en cuanto a un mayor número de ganglios aislados ( $p < 0,001$ ), una mayor tasa de pN1 ( $p = 0,044$ ) y de invasión microvascular ( $p = 0,020$ ) en el grupo de pacientes estudiados mediante un PE. En el análisis de los márgenes de resección, en 17 especímenes (51,5%) se identificó afectación del MP, en 13 del MM (39,4%), en 4 (12,5%) del MA y en 2 (6,0%) del biliar.

Al comparar el grupo de pacientes con MRCp frente a aquellos con MRCn, los primeros presentaron mayor tasa resección vascular ( $p = 0,033$ ), un tumor más avanzado ( $p = 0,022$ ), mayor tasa de afectación ganglionar ( $p = 0,029$ ); de número de ganglios afectados ( $p = 0,001$ ), de CG15 ( $p = 0,015$ ); de infiltración linfática ( $p = 0,047$ ) y de infiltración perineural ( $p = 0,029$ ). Respecto a los resultados oncológicos de estos dos grupos, y con un seguimiento medio de 23 meses, los pacientes con MRCp presentaron mayor la tasa de recidiva ( $p = 0,047$ ) y menor SLE ( $p = 0,038$ ), SM ( $p = 0,002$ ) y supervivencia al año ( $p = 0,044$ ). La asociación de la afectación del MRC sobre la SLE y la SG se comprobó posteriormente a través de una análisis de supervivencia, manteniendo la significatividad estadística ( $p = 0,034$  y  $p = 0,030$  respectivamente).

## CONCLUSIONES:

- 1) Al aplicar un protocolo estandarizado en las piezas de DPC, la tasa de afectación del margen de resección circunferencial aumentó de un 18% a un 41,7% en tumores periampulares y de un 23% a un 57,5% en cáncer de páncreas.
- 2) El estudio estandarizado de la pieza quirúrgica mejora la información del informe anatomopatológico al aumentar el número de ganglios identificados en la pieza (de 9 a 18); la tasa de pN1 (de 33% a 60%) y la tasa la infiltración microvascular (de 50% a 61%).

- 3) Los márgenes afectos más frecuentemente tras la aplicación de un protocolo estandarizado en las piezas de cáncer de páncreas fueron el margen posterior en el 51,5% y el margen medial en el 39,4% de los casos.
- 4) La afectación del margen de resección circunferencial se asoció con mayor frecuencia de resección vascular, con un tumor más avanzado, con mayor afectación de ganglios linfáticos y de infiltración linfática y perineural.
- 5) La afectación del margen de resección circunferencial es un factor pronóstico negativo en cáncer de páncreas: se asocia a un aumento de la tasa de recidiva (de 57% a 89%) y a una disminución de la SLE (de 13 a 7 meses), de la SM (de 26 a 12 meses) y de supervivencia al año de la cirugía (de 93% a 53%).
- 6) El cociente ganglionar (CG15) y la invasión perineural son factores de riesgo independientes relacionados con la tasa de recidiva, la SLE y la SG en carcinoma de páncreas.
- 7) La aplicación de un protocolo estandarizado de estudio de la pieza quirúrgica en cáncer de páncreas permite mejorar la fiabilidad y reproducibilidad de los resultados y podrá influir en el algoritmo terapéutico post-quirúrgico de estos pacientes.

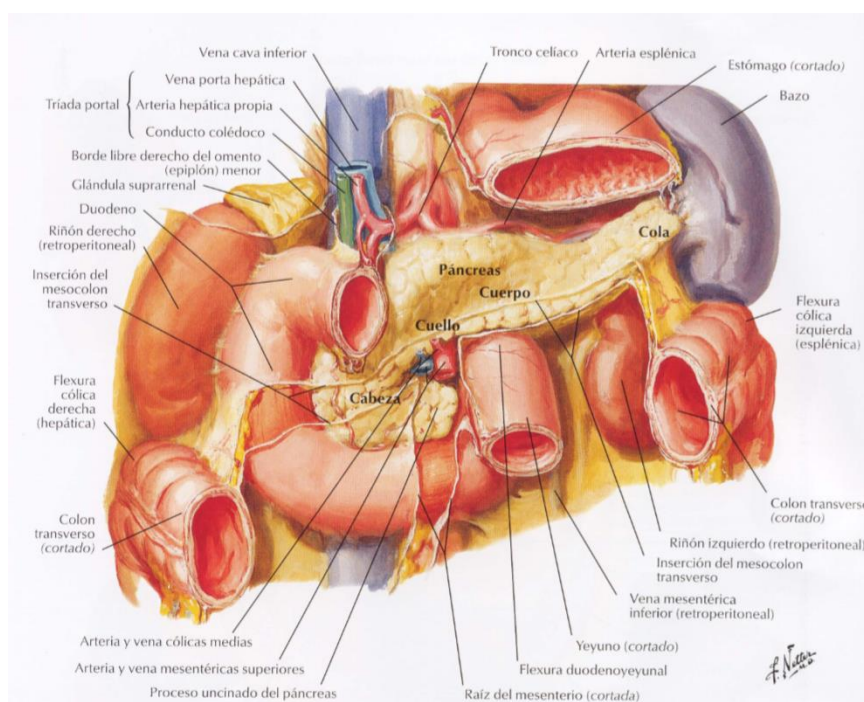
# I. INTRODUCCIÓN

# 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA PANCREÁTICA

## 1.1. Anatomía pancreática

### 1.1.1. Referencias anatómicas esenciales

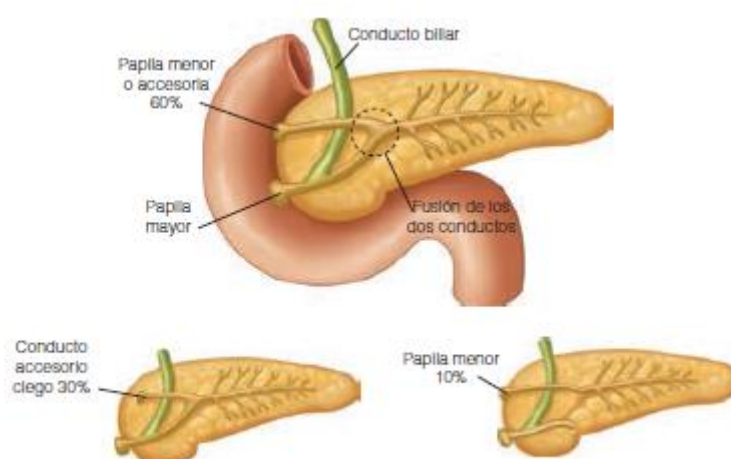
El páncreas es un órgano sólido situado en la parte superior del retroperitoneo, detrás del estómago y del epiplón menor, que se extiende oblicuamente desde el borde medial del asa duodenal en C hasta el hilio esplénico, por delante de las primeras vértebras lumbares. Pesa entre 75 y 125 g y mide entre 10 y 20 cm. Se divide anatómicamente en cuatro regiones: la cabeza y el proceso uncinado, el cuello, el cuerpo y la cola. La cabeza y el proceso uncinado se disponen a la derecha de la línea media, rodeados por el asa duodenal; inmediatamente anteriores a la arteria renal derecha y a la vena cava, en la confluencia de esta última con las venas renales. El cuello es el segmento corto que se extiende medialmente desde la cabeza situándose encima de la arteria mesentérica superior (AMS) y de la vena mesentérica superior (VMS). El cuerpo se prolonga lateralmente desde el cuello, anterior a la arteria y vena esplénicas. La cola constituye la prolongación del cuerpo, se localiza anterior a la fascia de Gerota del riñón izquierdo y alojada en el hilo del bazo, cerca del ángulo esplénico del hemicolon izquierdo (1-3) (Fig.1).



**Fig. 1.** Anatomía del páncreas. Tomada de (3).

El conducto pancreático principal o de Wirsung se origina en la cola del páncreas y termina en la ampolla duodenal de Vater o papila mayor, que se localiza en la superficie interna de la segunda porción del duodeno. Las fibras musculares alrededor de la ampolla forman el esfínter de Oddi, que controla el flujo de las secreciones pancreáticas y biliares al duodeno. En adultos, el conducto de Wirsung tiene un diámetro de 2 - 3 mm y se va afilando desde la cabeza hasta la cola; el diámetro aumenta con la edad. En un tercio de los casos, el conducto pancreático y el conducto biliar permanecen separados hasta el final de la papila de Vater, en otro tercio se unen al final de la papila y en el tercio restante se encuentra un conducto común verdadero de varios milímetros.

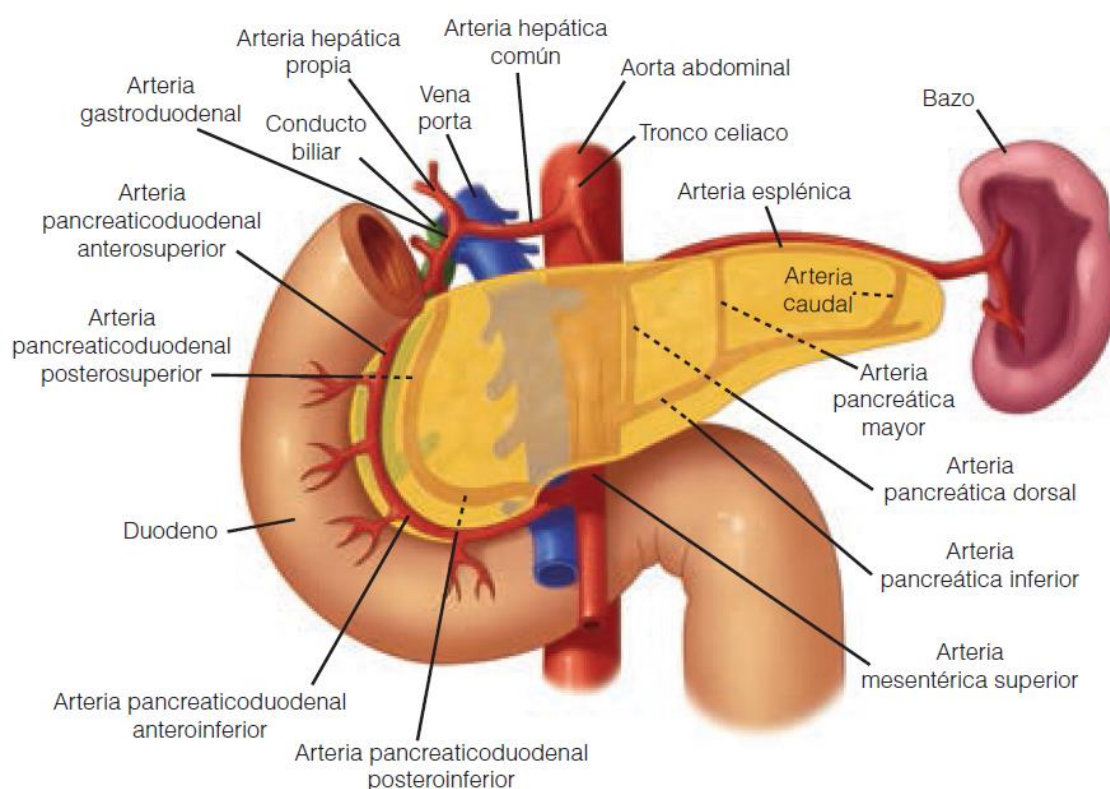
El conducto accesorio o menor o de Santorini es más pequeño que el principal, se extiende desde el conducto principal hasta alcanzar el duodeno en la papila menor. Esta papila se encuentra aproximadamente 2 cm proximal y ligeramente anterior a la papila mayor. En un 10% de los individuos, el conducto de Wirsung y el de Santorini no se encuentran fusionados y en estos casos la mayor parte del páncreas drena a través del conducto accesorio y la papila menor; mientras que la porción inferior de la cabeza y el proceso uncinado lo hacen por el conducto de Wirsung y la papila mayor. Esta variante anatómica de la normalidad, se denomina *páncreas divisum*. En alrededor de un 30% de los individuos, el Conducto de Santorini termina como un conducto ciego accesorio y no desemboca en el duodeno (1,2) (Fig. 2).



**Fig. 2.** Anatomía del conducto de Wirsung y de Santorini. Tomada de (2)

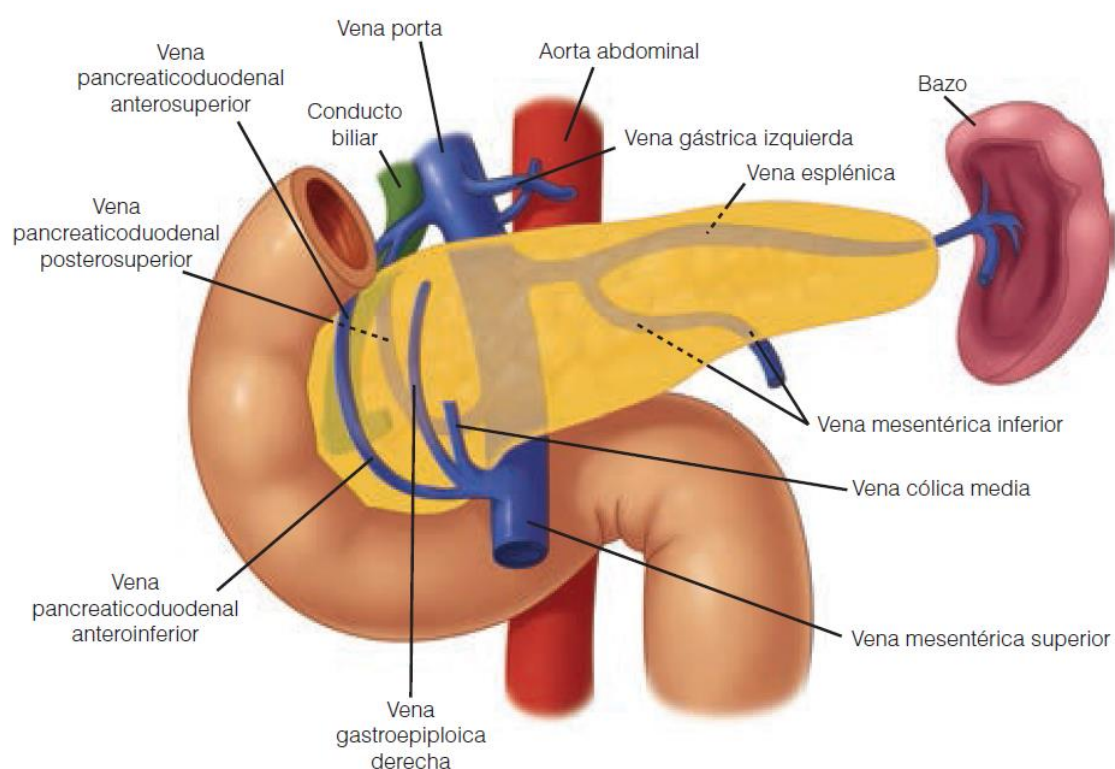
### 1.1.2. Circulación pancreática

El páncreas recibe su irrigación de una red arterial compleja que surge del tronco celíaco y de la AMS. La cabeza y el proceso uncinado están irrigados por las arterias pancreático-duodenales (anterior y posterior), que surgen de la arteria hepática a través de la arteria gastroduodenal (AGD) superiormente y de la AMS inferiormente. En alrededor del 20% de los individuos, existen variaciones de la anatomía arterial normal: la arteria hepática derecha, la arteria hepática común o las AGD pueden surgir de la AMS. El cuello, el cuerpo y la cola están irrigados en su mayor parte por ramas de la arteria esplénica, a través de la arteria dorsal del páncreas y la arteria pancreática inferior, rama de la AMS (1,2) (Fig. 3).



**Fig. 3.** Drenaje arterial del páncreas. Tomada de (2).

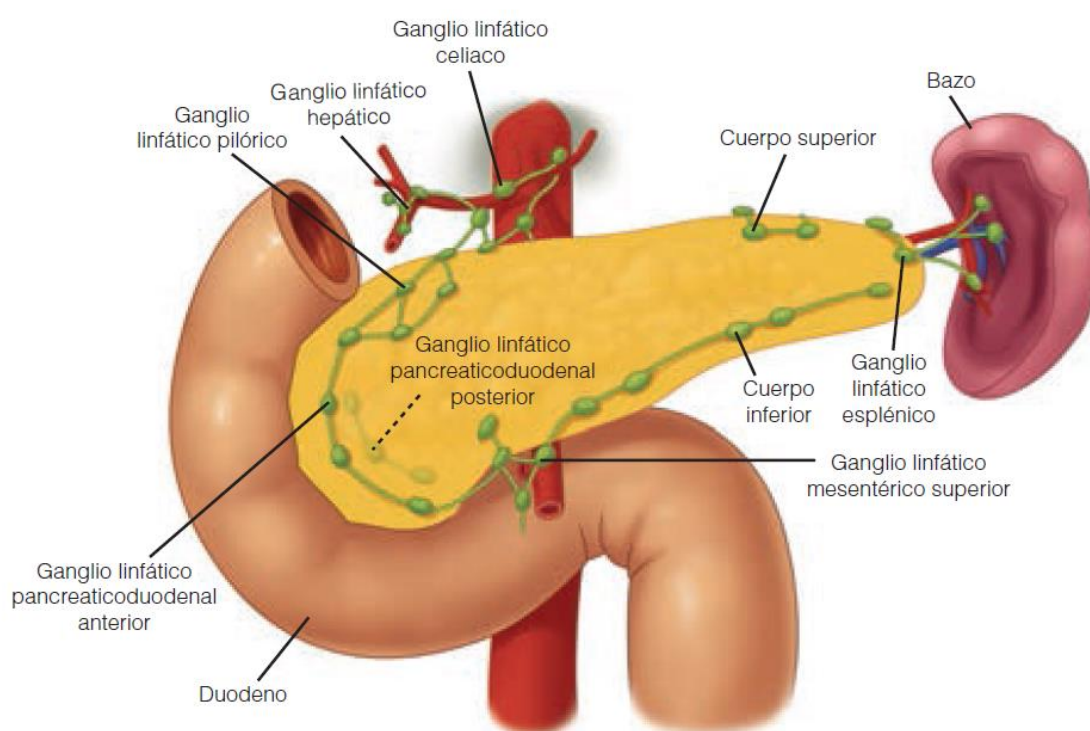
El drenaje venoso sigue un patrón similar al del riego arterial, de forma que el flujo sanguíneo procedente de la cabeza del páncreas drena en las venas pancreático-duodenales anterior y posterior, las cuales desembocan en la vena porta (VP) superiormente, en la VMS y vena mesentérica inferior (VMI) inferiormente. El resto del cuerpo y cola drenan a través del sistema venoso esplénico (Fig. 4). Las venas suelen ser superficiales respecto a las arterias en el parénquima pancreático (1).



**Fig. 4.** Drenaje venoso del páncreas. Tomada de (2).



El drenaje linfático del páncreas es difuso y diseminado, con numerosos grupos ganglionares. El drenaje principal de la cabeza se encuentra en los ganglios hepáticos, pilóricos, pancreático-duodenales, mesentéricos, portales, mesocólicos y aorto-cava. El cuerpo y la cola están drenados en su mayor parte por los grupos celíacos, portocava, mesentérico, mesocólicos y por los ganglios del hilio esplénico (Fig. 5) (1,2).

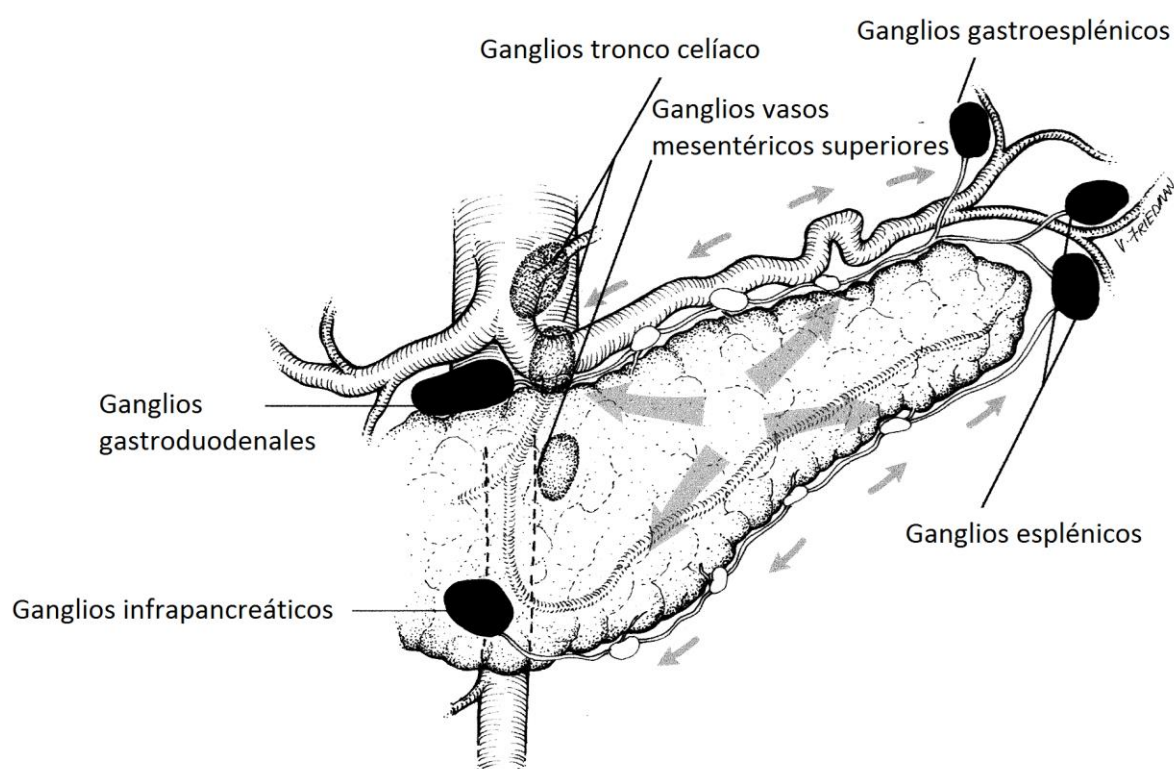


**Fig. 5.** Drenaje linfático del páncreas. Tomada de (2).

Según los estudios realizados por O'Morchoe (4), puede considerarse que el cuerpo y la cola del páncreas tienen 4 cuadrantes principales de igual tamaño a los cuales drenan los vasos linfáticos situados a lo largo de los bordes superior e inferior del cuerpo y la cola del páncreas: gastroduodenales, infrapancreáticos, esplénicos y del ligamento gastroesplénico (Fig. 6). Existen, además, pequeños ganglios linfáticos a lo largo de estos vasos linfáticos. Los vasos linfáticos a lo largo de los bordes superior e inferior de la mitad izquierda del cuerpo y cola drenan en los ganglios del hilio esplénico o en los ganglios gastroesplénicos. Los vasos linfáticos que cursan a lo largo de los bordes superior e inferior de la mitad derecha del cuerpo drenan en los ganglios gastroduodenales e infrapancreáticos. Estos 4 grupos ganglionares forman un gran anillo que se podría considerar anatómicamente como

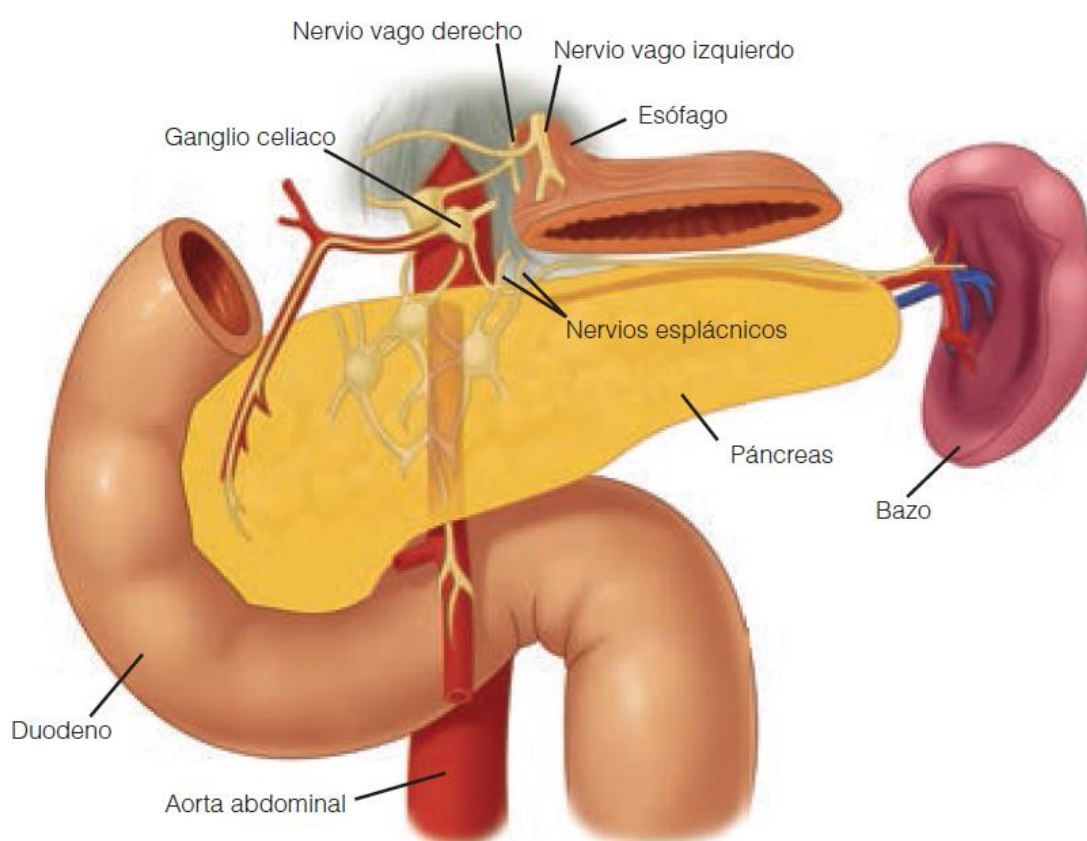


una estación ganglionar N1 del páncreas. El segundo grupo mayor de ganglios se sitúan en posición anterior con respecto a la aorta, en relación con el tronco celíaco y la AMS, y se podrían considerar como la estación ganglionar N2. Sin embargo, en el estudio anteriormente mencionado, se demuestra que la hipotética estación ganglionar N2 recibe vasos linfáticos de los ganglios del anillo peripancreático; por lo tanto, no es exclusivamente un grupo N2. En base a esta información, la cirugía oncológica pancreática destinada a resecar los ganglios N1 debe extirpar no sólo los ganglios del anillo, sino también los ganglios localizados a lo largo de la parte anterior de la AMS.



**Fig. 6.** Drenaje linfático del páncreas. Adaptado del estudio de O'Morchoe (5).

El páncreas está innervado por los componentes simpático y parasimpático del sistema nervioso vegetativo. Generalmente, los plexos nerviosos viajan junto con los vasos sanguíneos que perfunden el órgano. El sistema parasimpático actúa estimulando la secreción endocrina y exocrina mientras que el simpático inhibe esta función. Asimismo, el páncreas es innervado por neuronas secretoras de péptidos tales como la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la galanina; siendo incierta la función de dichas sustancias en la regulación de la secreción exocrina y endocrina del páncreas. Por otro lado, el páncreas cuenta con innervación por las fibras nerviosas nociceptivas, que atraviesan los ganglios celíacos para originar los nervios espláncnicos mayor, menor y mínimo y acaban desembocando en la cadena simpática torácica. Dichas fibras están relacionadas con la aparición de dolor intenso en relación con la pancreatitis aguda y crónica y el CP avanzado (1,2) (Fig. 7).

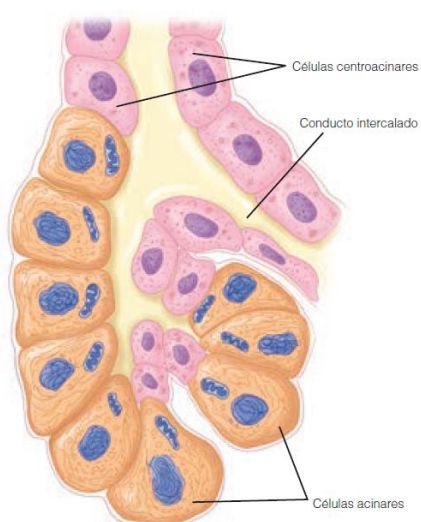


**Fig. 7.** Innervación del páncreas. Tomada de (2).

## 1.2. Fisiología pancreática

El páncreas es una glándula compleja, con funciones fundamentalmente exocrinas y endocrinas. Las células acinares (85% del total de la masa pancreática) y ductales (3%) ejercen la función exocrina; los islotes pancreáticos de Langerhans (2%), embebidos en una matriz extracelular compleja (10%), se encargan de la función endocrina. Ambos sistemas están coordinados a través de un sistema sanguíneo portal insular-acinar con el fin de integrar un sistema regulador de la secreción de enzimas digestivas y hormonas. A pesar de que un paciente pueda llegar a vivir sin páncreas, su pérdida deteriora la función digestiva, produciendo insuficiencia pancreática exocrina y endocrina; sólo preservarán una adecuada función del órgano aquellos pacientes que conserven más de un 20% de tejido sano (1,2).

El páncreas exocrino humano secreta 500-800 mL diarios de jugo pancreático claro, incoloro, inodoro, el cual contiene entre 6 y 20 g de proteínas y una abundante cantidad de bicarbonato. El jugo pancreático es el resultado de la combinación de las secreciones procedentes de las células acinares y con las de las células ductales. Las células acinares, denominadas así por su disposición en forma de “racimo de uvas”, secretan hacia un espacio acinar central comunicado a través de ductos de tamaño creciente con el conducto pancreático principal (Fig. 8).



**Fig. 8.** Secreción pancreática desde las células acinares hacia los conductos pancreáticos (2).

El jugo pancreático desempeña una misión fundamental en la digestión de los alimentos y en la alcalinización duodenal. Sintetiza amilasa, lipasa y muchas proteasas que se encargan de la digestión de carbohidratos, grasas y proteínas (6). A diferencia del páncreas endocrino, las células acinares secretan todas las variedades de enzimas en función de la composición del alimento. La amilasa se secreta en su forma activa para terminar la digestión de los hidratos de carbono iniciada por la amilasa salivar. Las enzimas proteolíticas se secretan como pro-enzimas inactivas que se almacenan en gránulos intracelulares denominados zimógenos. Con la estimulación del páncreas, estas pro-enzimas son secretadas por el conducto pancreático hacia el duodeno. El tripsinógeno permanece en su forma inactiva dentro del páncreas gracias a la presencia de sustancias inhibitoras, y una vez alcanzado el duodeno experimenta una transformación hacia su forma activa, la tripsina, gracias a la mediación de la enzima enteroquinasa. La presencia de moléculas inhibitoras del tejido pancreático es relevante, ya que se ha descrito la asociación entre el defecto en la expresión del inhibidor de Serina Proteasa Tipo Kazal 1 (SPINK1) con el desarrollo de pancreatitis familiar. Posteriormente la tripsina promueve la activación de otras enzimas pancreáticas, como la quimotripsina, la elastasa y las carboxipeptidasas A y B. La lipasa pancreática también se secreta en su forma activa; mientras que las otras enzimas que digieren la grasa (colipasa, hidrolasa de ésteres del colesterol y fosfolipasa A2, entre otras) se secretan en forma de pro-enzimas.

Las células ductales secretan el agua y los electrolitos en respuesta a la liberación de sustancias como la acetilcolina (Ach, efecto parasimpático), la gastrina, la colecistoquinina (CCK), la secretina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), formando así el jugo pancreático. Durante la fase interdigestiva o de reposo intestinal, la secreción pancreática es mínima. La respuesta a las comidas es trifásica: cefálica, gástrica e intestinal. La *fase cefálica*, responsable del 20-25% de la secreción pancreática, se produce en respuesta a la visión, olor o sabor del alimento. Se considera casi exclusivamente mediada por la Ach. La *fase gástrica* genera el 10–15% de la secreción pancreática y está mediada por reflejos vagovagales que se producen en respuesta a la distensión gástrica tras el consumo de alimentos y también por la secreción de gastrina. En tercer lugar, la *fase intestinal*, responsable del 70–75% de la secreción total, constituye la parte más importante de la secreción pancreática. Dicha fase se estimula en respuesta a la entrada de alimentos en la zona proximal del intestino y la secreción gástrica, y está mediada por la secretina y la CCK. La acidificación duodenal produce la liberación de secretina, cuyos receptores localizados en la membrana baso-lateral de las células ductales determinan la liberación de agua, bicarbonato y otros electrolitos en el duodeno. La presencia de carbohidratos, proteínas y

lípidos dentro del duodeno estimulan la liberación de CCK, la cual aumenta la secreción de las enzimas pancreáticas. La liberación de la CCK está a su vez activada por la tripsina pancreática; en consecuencia, cuando se ingieren comidas ricas en proteínas se instaura un circuito de retro-alimentación de aumenta la secreción pancreática.

## **2. CÁNCER DE CABEZA DE PÁNCREAS**

### **2.1. Epidemiología**

El cáncer de páncreas (CP) representa el séptimo tumor más frecuente en Europa y la quinta causa anual de muerte por cáncer (7). A pesar de los avances logrados en el tratamiento de otros cánceres, el pronóstico del CP sigue siendo muy desfavorable. Presenta la peor tasa de supervivencia de todos los tumores, que gira en torno a un 5% a los 5 años del diagnóstico (8). Este tumor suele afectar predominantemente a los hombres, con una relación 1,3:1 con respecto a las mujeres. Los sujetos de raza negra presentan un riesgo ligeramente superior de sufrir esta enfermedad en comparación con la raza blanca. El riesgo aumenta con la edad, con prevalencia sobre todo a partir de la sexta década. Su incidencia anual es de 11,6 sobre 100.000 habitantes en los hombres, con una mortalidad de unos 35.000 pacientes por año en Europa; y de 8,1 sobre 100.000 habitantes en las mujeres, con una tasa de mortalidad parecida. Según el estudio GLOBOCAN 2012 el CP presentó una incidencia en España del 3,5% en 2012 (9). En el estudio EUROCORE 4 se describían tasa de supervivencia al año que variaban entre el 11% (registrada en Malta) y el 28,3% (registrada en Bélgica) (10).

### **2.2. Factores de riesgo y marcadores pronósticos moleculares en el cáncer de páncreas**

#### **2.2.1. Factores de riesgo en el cáncer de páncreas**

Hoy en día, la causa subyacente al CP sigue siendo desconocida; no obstante, estudios epidemiológicos relacionan distintos factores de riesgo, ambientales y hereditarios, con un aumento en la incidencia de dicha enfermedad.

El CP pancreático es más frecuente en los pacientes mayores de 60 años. Dentro de los factores ambientales, el principal sigue siendo el consumo de tabaco. Varios estudios han demostrado una asociación entre la cantidad y la duración del consumo de tabaco con una mayor incidencia de CP. De media, los fumadores se enfrentan a un aumento de dos o tres veces del riesgo en comparación con los no fumadores (11). Asimismo, se ha demostrado

que el alcohol y el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) son otros factores de riesgo para padecer esta enfermedad (12,13). La *diabetes mellitus* (DM) tipo 2, también, puede elevar el riesgo de CP, mientras que la diabetes de inicio reciente puede ser una manifestación de un CP oculto (14). Por lo tanto, tanto una DM de inicio reciente como un aumento de las necesidades de insulina deben hacer sospechar un CP. La pancreatitis, la diabetes, el consumo de carne roja y grasas, la exposición ocupacional a bencidina o naftilamina y la disminución de los niveles plasmáticos de la 25-hidroxi-vitamina D también parecen contribuir también a un mayor riesgo, aunque la disparidad en los datos epidemiológicos es todavía motivo de controversia (15-19).

Aunque la forma de presentación más frecuente del CP es la esporádica, varios factores de riesgo hereditarios se han asociado a un mayor riesgo de sufrir de cáncer pancreático en hasta el 10% de los casos de CP (20-22) (Tabla 1). En varios estudios se ha observado que los sujetos con pancreatitis crónica familiar asocian un mayor riesgo de desarrollar CP. La mutación de los genes PRSS1 y SPINK1 se asocia con una mayor actividad de la tripsina así como trastornos inflamatorios crónicos en el páncreas y un riesgo mayor de 50 veces de sufrir un CP con respecto a los sujetos sanos (23,24). El síndrome de Peutz-Jeghers se asocia con la mutación del gen STK11, el cual parece actuar como gen supresor de tumores, ya que su alteración aumenta el riesgo de desarrollo de tumores digestivos. El síndrome se caracteriza por la aparición de pólipos hamartomatosos digestivos y lesiones mucocutáneas pigmentadas. El riesgo de cáncer pancreático en los pacientes afectados es más de 100 veces mayor que en los pacientes no afectados (25,26). El síndrome familiar del nevus atípico y de melanomas múltiples sumado a una mutación de CDKN2A, que determina un aumento de la activación del ciclo celular además de aumentar el riesgo de melanoma, aumentan de 40 veces el riesgo de CP (27). La fibrosis quística, asociada con la mutación del gen CFTR, que causa una alteración de la secreción de las células pancreáticas, con una obstrucción ductal parcial y un trastorno crónico inflamatorio pancreático, se asocia con un riesgo 30 veces mayor en comparación con la población general. El síndrome de Lynch asociado a la mutación de los genes MLH1, MSH2, MSH6 y la Poliposis Adenomatosa Familiar, asociada a la mutación del gen APC, también se han visto relacionado con un aumento del riesgo de CP de hasta 10 veces (28,29). Las mutaciones de BRCA1 y BRCA2, aunque se conozcan principalmente por el aumento de riesgo de cáncer de mama, conllevan un aumento de hasta 5 veces el riesgo de CP en comparación con la población general (30,31).

**Tabla 1.** Factores de riesgo hereditarios asociados al CP (20).

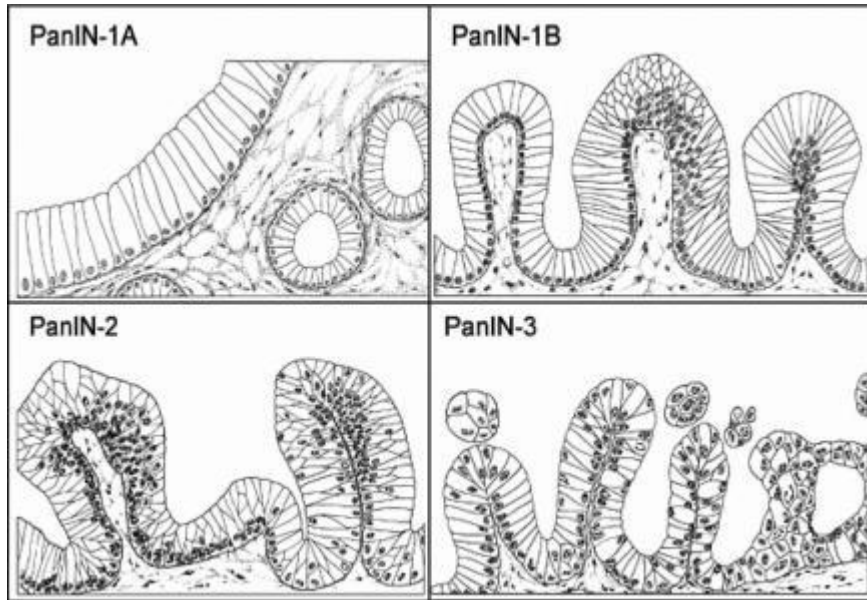
Síndrome clínico	Mutación genómica	Relevancia clínica
Síndrome Peutz-Jeghers	STK11	La mutación da lugar a un aumento de 100 veces del riesgo de CP.
Pancreatitis familiar	PRSS1, SPINK1, CFTR	La mutación se asocia a pancreatitis crónica y un riesgo de CP aumentado de 50 veces.
Síndrome del nevus atípico familiar y de melanomas múltiples	CDKN2A	La mutación da lugar a un aumento de 40 veces del riesgo de CP
Fibrosis quística	CFTR	Las secreciones espesas causan pancreatitis crónica que se asocia a un aumento del riesgo de CP de 30 veces.
Síndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6	La mutación aumenta de 10 veces el riesgo de CP.
Cáncer de mama y ovario hereditario	BRCA1, BRCA2	La mutación aumenta de 5 veces el riesgo de CP.
Poliposis adenomatosa familiar	APC	La mutación aumenta de 4 veces el riesgo de CP.

### 2.2.2. Marcadores pronósticos moleculares: progresión genética de la neoplasia intraepitelial pancreática al adenocarcinoma invasivo.

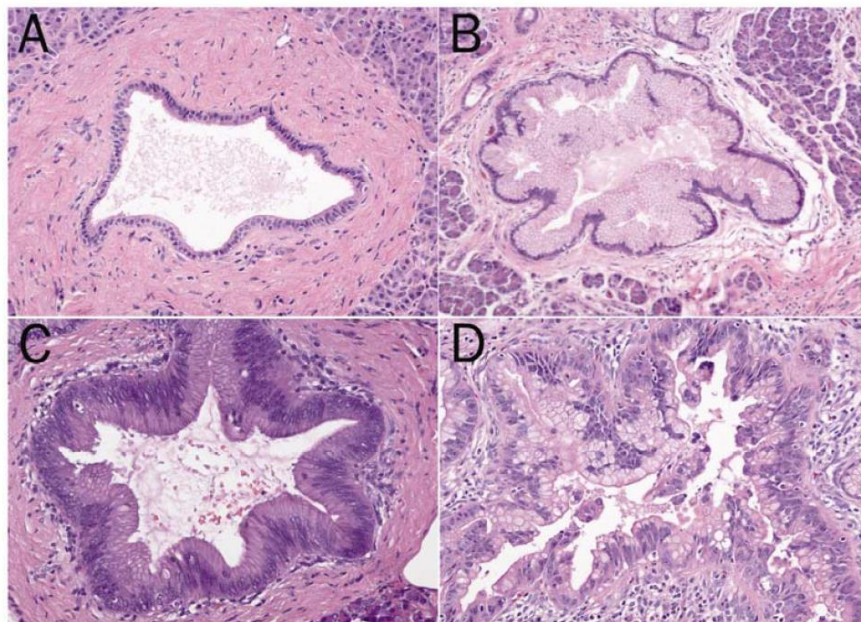
Descubrimientos recientes basados en técnicas de biología molecular han aportado datos sobre la progresión del CP. Al parecer, el CP surge a través de una progresión gradual de alteraciones celulares, al igual que el cáncer de colon progresa desde el pólipo hiperplásico al cáncer invasivo (32). La Neoplasia Intraepitelial Pancreática (PanIN) se define como una anomalía progresiva en el epitelio ductal pancreático, que va desde una metaplasia cilíndrica (PanIN-1a) hasta una carcinoma in situ (PanIN-3) (Figs. 9 y 10) (33). El PanIN-1a se define como una transformación cilíndrica del epitelio ductal pancreático en ausencia de otras



anomalías celulares o estructurales. El PanIN-1b se caracteriza por la presencia de anomalías estructurales, con arquitectura papilar. El PanIN-2 denota la progresión desde el crecimiento papilar simple a los signos de atipia nuclear. Las atipias citológicas y la pérdida completa de la polaridad caracterizan el PanIN-3.

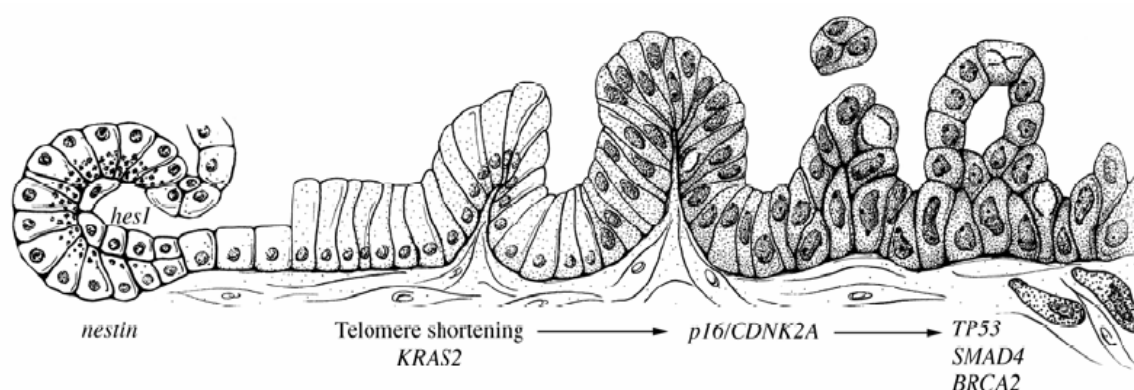


**Fig. 9.** Alteraciones nucleares y estructurales en el PanIN. Tomada de (33).



**Fig. 10.** Imagen histológica que muestra un ducto normal (A) y de los grados de PanIN: PanIN-1 (B), PanIN-2 (C), PanIN-3 (D). Tomada de (34).

El oncogen *KRAS2* es el que más frecuentemente se encuentra mutado en el CP, se activa en más del 95% de los casos y se cree que es una de las primeras anomalías genéticas identificadas en la progresión de la PanIN al adenocarcinoma. Se ha observado su implicación en el 36% de los casos de PanIN-1, en el 44% de los casos de PanIN-2 y en hasta el 87% de los PanIN-3. Como *KRAS2*, la mutación de *CDKN2* se ha identificado en el 30% de las PanIN-1, en el 55% de las PanIN-2, en el 71% de las PanIN-3 y en el 90% de los CP. En el 79% de los casos se ha identificado mutaciones de la proteína p53, que regula el ciclo celular; de forma análoga mutaciones de los genes *DPC4/Smad4*, que también actúan como reguladores del ciclo celular, se han observado en el 20-30% de los PanIN-3 y en el 78% de los CP. Otras mutaciones asociadas con el padecimiento de esta enfermedad son las de los genes *16*, *BRCA2* *HER-2/Neu* (Fig. 11) (35).



**Fig. 11.** Progresión genética molecular de la PanIN en el CP. Tomada de (34).

Además de las mutaciones en los oncogenes y genes supresores del tumor, se sabe que los CP tienen alteraciones en la expresión de factores de crecimiento y sus receptores, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de transformación de crecimiento beta ( $TGF-\beta 1$ ) y el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFs). Varios estudios se están realizando para estudiar los nuevos fármacos antineoplásicos, como Erlotinib y Cetuximab, que son inhibidores del receptor del EGF, o Bevacizumab, que es un inhibidor del receptor del VEGF (36).

## 2.3. Diagnóstico

### 2.3.1. Clínica

El CP es habitualmente asintomático en sus estadios iniciales y esto retrasa el diagnóstico en la mayoría de los pacientes afectados. Cuando el tumor aumenta de tamaño, el cuadro sindrómico fundamental de los tumores periampulares es la aparición de ictericia. A diferencia de los tumores del cuerpo y cola, este síntoma puede permitir un diagnóstico relativamente precoz de la enfermedad y por lo tanto un mejor pronóstico. La ictericia, cuando presente, se asocia frecuentemente a dolor de carácter transfixivo, localizado habitualmente en epigastrio e irradiado a la espalda. Otros síntomas relacionados son la pérdida de peso, la cual puede afectar a más la mitad de los pacientes. El dolor y la pérdida de peso son los síntomas más frecuentes de los tumores de cuerpo y cola, pero se suelen manifestar en estadios avanzados. En un 15% de los casos, la DM de nueva aparición es el primer síntoma de instauración de la enfermedad (Tabla 2). En otros casos, la pancreatitis aguda es la primera manifestación clínica del tumor (37,38).

**Tabla 2.** Síntomas de presentación del CP (37).

Forma de presentación	Frecuencia
Ictericia	75%
Pérdida de peso	51%
Dolor abdominal	39%
Náuseas y vómitos	13%
Prurito	11%
Fiebre	3%
Hemorragia digestiva	1%

Puede identificarse una vesícula biliar palpable en alrededor un tercio de los pacientes con CP periampular, signo descrito por primera vez por *Courvoisier* ya en el año 1980. Con la diseminación peritoneal de la enfermedad, puede palparse una adenopatía umbilical

identificado como el “*signo de la hermana María José*” o un efecto masa circunferencial al tacto rectal conocido como “*cáscara o escudo de Blumer*”.

### 2.3.2. Marcadores

En todos los pacientes con una sospecha de CP deben hacerse una evaluación de la función hepática y del perfil nutricional (7).

No existe un marcador sérico sensible y específico para el diagnóstico del cáncer; a pesar de lo cual, el CA19.9, relacionado con mucina o también conocido como “*antígeno sializado de Lewis*”, es el biomarcador más utilizado (39). Quitando a los pacientes que carecen del antígeno de Lewis, la elevación de este biomarcador se asocia con patología inflamatoria y/o maligna hepatobiliar y pancreática (40,41). Su mayor utilidad está en el seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente, para valorar la respuesta a la quimioterapia. En cuanto a su uso en el diagnóstico del CP, presenta una sensibilidad de alrededor del 79% y una especificidad del 82% (42). Por otro lado, valores elevados del CA19.9 se relacionan con peor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante (43, 44); y cifras superiores a 180 U/mL preoperatorios se relacionan con peor pronóstico a largo plazo en pacientes operados (45). Otros marcadores que pueden elevarse son el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) y la  $\alpha$ -fetoproteína (38).

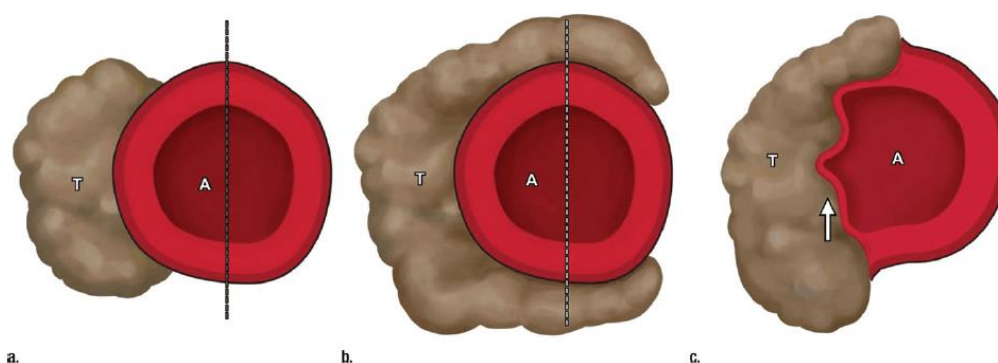
### 2.3.3. Pruebas de imagen

En pacientes con ictericia, el primer estudio de imagen es la ecografía abdominal. En los casos en los que no se observa una dilatación de la vía biliar hay que sospechar una enfermedad hepatocelular. La demostración de colelitiasis y dilatación de la vía biliar sugieren un diagnóstico de coledocolitiasis y el siguiente paso sería una Colangio-Resonancia. Si no existen cálculos biliares, es probable una obstrucción maligna y el siguiente paso sería un estudio con Tomografía Computarizada (TC). En los individuos con CP sin ictericia no es apropiada una ecografía y el primer estudio debería ser la TC. Es fundamental definir la resecabilidad del tumor a través de la invasión vascular y las variaciones de la anatomía normal en el estudio preoperatorio, para planificar con precisión la mejor estrategia terapéutica en cada paciente (46,47).

### a) Tomografía computarizada (TC)

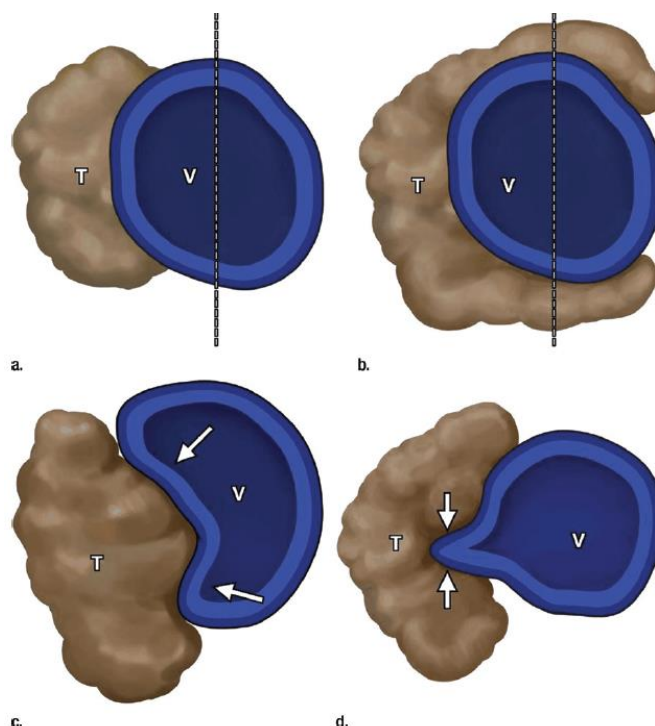
La TC multidetector (TCMD) con cortes finos y contraste intravenoso es la técnica de elección en la estadificación del CP con una sensibilidad del 98% para lesiones > 2 cm (46). Ante la sospecha de un tumor debe hacerse una TC en dos fases (sin contraste y luego arterial, y venosa portal) con cortes finos y reconstrucciones frontales y tridimensionales. La TC permite una precisa determinación del nivel de la obstrucción biliar aunque hay que tener en cuenta que en hasta un 10% de los casos no se consigue visualizar la masa pancreática (tumores periampulares, lesiones isodensas o tumores de pequeño tamaño): en estos casos otras pruebas complementarias pueden aportar información diagnóstica adicional (48). La TC también permite la evaluación de la presencia de afectación regional o metastásica y las relaciones con las estructuras anatómicas vasculares, fundamentales en la definición de la resecabilidad del tumor (49, 50). Actualmente, la TCMD con 16-64 detectores permite una reconstrucción vascular tridimensional con una seguridad mayor para visualizar la invasión vascular que la arteriografía sólo (51).

Los criterios en TC de invasión arterial son los siguientes: contacto circunferencial de más de 180° (Fig. 12.b) o irregularidad de la pared arterial o estenosis arterial (Fig. 12.c) (sensibilidad del 79%, especificidad del 99%). Los criterios por TC de invasión venosa son los siguientes: oclusión venosa, afectación tumoral con más del 180° de la circunferencia de la vena (Fig. 13.b), irregularidad de la pared de la vena, estenosis venosa o signos de *teardrop* (Fig. 13.c, 13.d) (sensibilidad del 92%, especificidad del 100%) (49,52).



**Fig. 12.** Afectación arterial. 11a: Contacto del tumor  $\leq 180^\circ$  sin deformidad. 11b: Contacto del tumor  $> 180^\circ$  en ausencia de deformidad. 11c: Contacto del tumor con deformidad.

A=arteria. T=Tumor. Tomada de (47).



**Fig. 13.** Afectación venosa. 12a: Contacto del tumor  $\leq 180^\circ$  sin deformidad. 12b: Contacto del tumor  $> 180^\circ$  en ausencia de deformidad. 12c, 12.d: Contacto del tumor con deformidad. V=vena. T=Tumor. Tomada de (47)

### b) Resonancia magnética (RM)

La RM es superior a la TC en la evaluación de la anatomía pancreatobiliar luminal y para la detección de metástasis hepáticas; tiene una sensibilidad similar en la evaluación de la invasión locorregional y vascular. Es lógico reservar esta técnica que es cara y consumidora de tiempo como prueba complementaria a la TC para los pacientes con alergia al yodo, insuficiencia renal, embarazo o con resultados no concluyentes por TC (46,49,53,54).

### **c) Ecografía Endoscópica (EE)**

La EE no se emplea como primera técnica diagnóstica, pero cuando se sospecha el diagnóstico, puede emplearse para confirmar la presencia del tumor, sobre todo si es de pequeño tamaño, valorar la invasión vascular y realizar una biopsia. La EE puede ser más sensible que la TC (sensibilidad 100% y especificidad 95%) para detectar pequeños tumores (menores de 2 cm), especialmente en aquellos pacientes con ictericia obstructiva, con TC no concluyente o sin masa en cabeza pancreática (55). No aporta beneficios en la evaluación de los ganglios linfáticos regionales sin embargo puede añadir información adicional sobre la afectación de los vasos mesentéricos. Es más sensible que la TC en detectar infiltración de las venas porta y esplénica pero no es la técnica de elección para valorar la infiltración de la AMS y VMS (49,54,56,57).

La mayoría de los autores están de acuerdo en que no es necesaria una biopsia en pacientes con clara evidencia clínica de un CP resecable, ya que la cirugía será el tratamiento inicial, pero sí es necesaria antes de comenzar un tratamiento neoadyuvante o paliativo para proporcionar un diagnóstico tisular y realizar una evaluación molecular de la muestra o en los casos de dudas diagnósticas. Las tres técnicas disponibles para la toma de biopsias son la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) percutánea guiada por imagen y la PAAF guiada por EE. La PAAF guiada por EE tiene la mayor sensibilidad, especificidad, seguridad diagnóstica y valores predictivos positivos y negativos (58-60). La posibilidad de diseminación tumoral es menor con EE que a través de un abordaje percutáneo guiado por imagen (61). La PAAF por EE presenta además una baja tasa de complicaciones, alrededor del 1-2%, que incluyen la hemorragia, la pancreatitis y en raros casos una perforación (61).

### **d) Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**

La PET es un método no invasivo que proporciona información sobre la actividad metabólica. Clásicamente ha sido utilizado en el estudio preoperatorio para diferenciar patologías malignas de benignas con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%, modificando la planificación clínica en hasta un 10% de los casos (62). Sin embargo en los últimos años está en discusión su real utilidad en la distinción de la patología tumoral de la inflamatoria, debido a los posibles falsos hallazgos positivos en la patología inflamatoria (63,64). Resulta útil en la valoración de implantes tumorales o metástasis y en el seguimiento de los pacientes con elevación de los marcadores tumorales en ausencia de



una evidencia radiológica de una recidiva tumoral pero no aporta información adicional sobre la infiltración loco regional o de los ganglios linfáticos o la invasión vascular (65).

### **2.3.4. Otras pruebas**

#### **a) Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE)**

La CPRE se utiliza en el manejo de los pacientes con ictericia, por su capacidad de paliarla y realizar toma de biopsia, pero su utilidad es cuestionable en los pacientes que son candidatos para la resección quirúrgica. En la práctica clínica la CPRE debe reservarse para los pacientes que presentan cifras elevadas de bilirrubina preoperatoria y que no van a ser intervenidos a corto plazo. En estos casos ha de colocarse un stent como puente a la cirugía (54). Un estudio reciente (66) demuestra un aumento de la morbilidad en los pacientes en los que se le colocaba una stent de forma rutinaria en el preoperatorio en comparación con los que se operaban antes de la semana sin colocación de stent (morbilidad perioperatoria 39% vs 74% en el grupo operado de forma precoz vs grupo en el que se colocaba stent,  $p < 0,001$ ).

#### **b) Laparoscopia diagnóstica**

No hay consenso sobre el papel de la laparoscopia diagnóstica. Algunos autores describen tasas de identificación de enfermedad irresecable adicional en hasta un 30% de los casos (60), pero otros argumentan que con las pruebas de imagen actuales el beneficio de una laparoscopia adicional pocas veces modifica la planificación quirúrgica. Recientemente se ha alcanzado cierto consenso sobre su uso selectivo en pacientes con un riesgo particularmente elevado de enfermedad oculta (67):

- Tumores > 3 cm en la cabeza del páncreas
- Tumores de cuerpo y cola
- Niveles de CA19.9 > 100 U/mL
- Hallazgos equívocos de resecabilidad basados en los parámetros TC



## 2.4. Estadificación y definición de la enfermedad resecable, borderline resecable y localmente avanzada.

La estadificación de cáncer pancreático se basa en el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabla 3) (Anexo I). La TC multidetector es actualmente la modalidad de elección para estadificar el carcinoma de páncreas. La RM puede aportar informaciones adicionales en caso de dudas diagnósticas, la EE permite una valoración más detallada de la invasión vascular y linfática y es la técnica de elección para realizar biopsias pancreáticas. La PET/TC no está indicado de forma rutinaria en el estudio preoperatorio del CP, la laparoscopia diagnóstica se reserva para casos seleccionados. La TC de tórax se indica para el estudio preoperatorio de posibles lesiones pulmonares (68).

**Tabla 3.** Clasificación TNM del CP.

<b>Tumor Primario (T)</b>
Tx No se puede evaluar el tumor primario T0 No evidencia de tumor primario Tis Carcinoma in situ (también incluye la clasificación “PanIn-3”) T1 Tumor limitado al páncreas, $\leq 2$ cm en su mayor dimensión T2 Tumor limitado al páncreas, $> 2$ cm en su mayor dimensión T3 Tumor se extiende más allá del páncreas pero sin afectar el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior T4 Tumor afecta el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irresecable)
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>
Nx No pueden valorarse N0 No metástasis en ganglios linfáticos regionales N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales
<b>Metástasis distantes (M)</b>
M0 No metástasis distantes M1 Metástasis distantes

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DIAGNÓSTICOS			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Dentro de los CP, el 16% se diagnostica cuando el tumor está todavía localizado en su sitio primario y el 75-90% se diagnostica cuando el cáncer ya se ha diseminado a los ganglios regionales o cuando hay extensión fuera del sitio primario (49,54). Es fundamental definir con precisión la resecabilidad del tumor a fin de planear la mejor estrategia terapéutica en cada paciente. Una evaluación radiográfica exhaustiva incluye la valoración de la presencia o ausencia de enfermedad metastásica distante y la relación del tumor con la VMS y la VP y sus tributarias, la AMS, el tronco celíaco, la arteria hepática y la AGD. En función de los hallazgos radiológicos, el CP se clasifica como resecable, borderline resecable o irresecable (localmente avanzado o metastásico). Sin embargo, la ambigüedad de estos términos ha generado mucha controversia en los últimos años, y es probable que existan discrepancias entre los estudios existentes en la literatura haciendo difícil comparar los datos entre diferentes estudios. En enero de 2008, la American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) llevó a cabo una Conferencia de Consenso en Cáncer Pancreático Resecable y Borderline Resecable con la Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT) y la Society of Surgical Oncology (SSO) con el objetivo de definir estos conceptos y revisar las indicaciones y contraindicaciones de la cirugía, la terapia neoadyuvante y adyuvante para estas lesiones (69). El último consenso sobre las definiciones de los tumores resecable, borderline e irresecables (localmente avanzados y metastásicos) realizado por la Society of Abdominal Radiology y la American Pancreatic Association (70), actualmente recomendados en la directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que se describen en la tabla 4.

**Tabla 4.** Definición de los adenocarcinomas resecables, borderline e irresecables (70).

	Resecable	Borderline	Irresecable
<b>VMS, VP, VC.</b>	<p>Ausencia de afectación tumoral con presencia de planos grasos alrededor de los vasos</p> <p>o</p> <p>Contacto del tumor <math>\leq 180^\circ</math> en ausencia de irregularidad del contorno de la vena.</p>	<p>Contacto del tumor con VMS o VP <math>&gt; 180^\circ</math> o <math>\leq 180^\circ</math> con de irregularidad del contorno de la vena o trombosis de la misma, siempre que la reconstrucción sea técnicamente posible.</p> <p>Contacto del tumor con la VC.</p>	<p><u>Cabeza o proceso uncinado</u></p> <p>Contacto del tumor o trombosis de VMS o VP que hace la reconstrucción imposible</p> <p>Contacto del tumor con la primeras ramas yeyunales</p> <p><u>Cuerpo o cola</u></p> <p>Contacto del tumor o trombosis de VMS o VP que hace la reconstrucción imposible</p>
<b>AMS, AH, Tronco celíaco</b>	<p>Ausencia de afectación tumoral con presencia de planos grasos alrededor de la arteria</p>	<p><u>Cabeza o proceso uncinado</u></p> <p>Contacto del tumor con AH sin extensión a tronco celíaco o bifurcación de AH siempre que la reconstrucción sea técnicamente posible</p> <p>Contacto del tumor con AMS <math>\leq 180^\circ</math></p> <p><u>Cuerpo o cola</u></p> <p>Contacto del tumor con tronco celíaco <math>\leq 180^\circ</math></p> <p>Contacto del tumor con tronco celíaco <math>&gt; 180^\circ</math> sin afectación de aorta o arteria gastroduodenal</p>	<p><u>Cabeza o proceso uncinado</u></p> <p>Contacto del tumor con AMS <math>&gt; 180^\circ</math></p> <p>Contacto tumor con tronco celíaco <math>&gt; 180^\circ</math></p> <p>Contacto del tumor con primeras ramas yeyunales</p> <p><u>Cuerpo o cola</u></p> <p>Contacto del tumor con AMS o tronco celíaco <math>&gt; 180^\circ</math></p> <p>Contacto tumor con aorta</p>
<b>Metástasis a distancia</b>	No	No	Si

La definición de resecabilidad se basa en la posibilidad de poder obtener una resección completa del tumor tanto macroscópica como microscópica, definida como resección R0. Los pacientes con enfermedad borderline constituyen un dilema terapéutico debido a su poca posibilidad de resección R0 si se realiza cirugía como primera opción, pero al mismo tiempo con pocas posibilidades de curación con terapias no quirúrgicas.

## **2.5. Tratamiento quirúrgico**

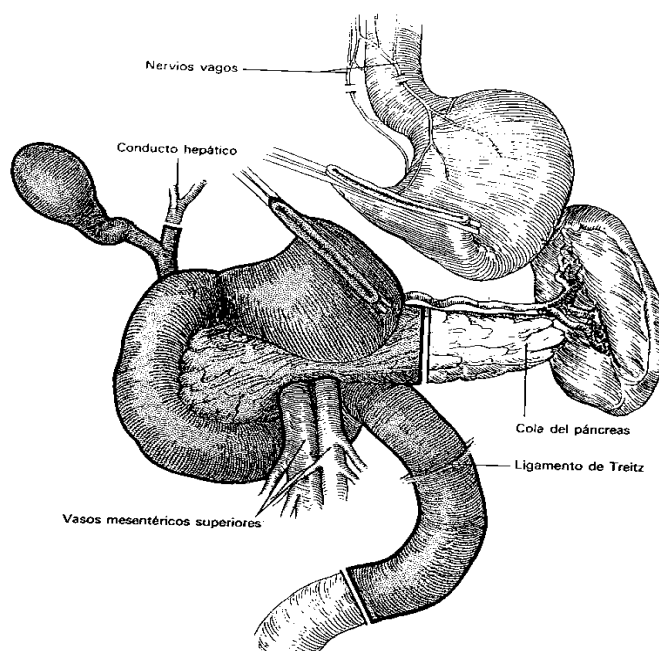
El único tratamiento curativo del CP es la cirugía, que está indicada en todos los tumores resecables. El objetivo de la cirugía es la realización de una resección tipo R0 (7). Históricamente la cirugía pancreática se ha asociado a una elevada tasa de complicaciones y de mortalidad (71), sin embargo hoy en día describen tasas de mortalidad <5% en centros de experiencia y la edad y no representa un criterio de exclusión en la selección de los pacientes, aunque si se asocia a aumento de la comorbilidad en los pacientes más ancianos. El tipo de cirugía depende de la localización del tumor. En tumores del cuerpo-cola pancreático una pancreatectomía distal con esplenectomía es suficiente, sin embargo tumores de la cabeza pancreática o del proceso uncinado, requieren una duodenopancreatectomía cefálica (DPC).

### **2.5.1. Técnica**

#### **2.5.1.1. Duodenopancreatectomía cefálica (intervención de Whipple)**

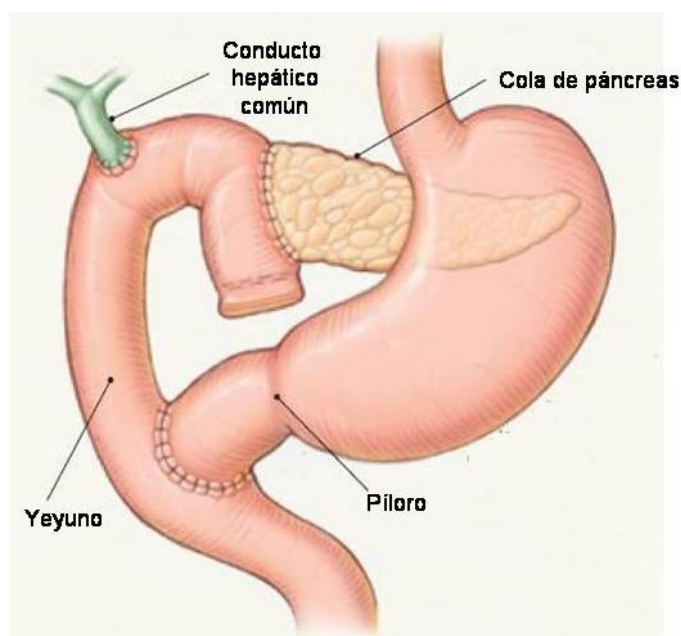
La DPC según Whipple (Fig. 14) representa la técnica quirúrgica estándar para los tumores de la región periampular. Dicha técnica fue descrita por primera vez por Kausch en 1909 y se generalizó después de que Whipple y Parsons realizaran la primera intervención satisfactoria y la presentaron en la American Surgical Association in 1935 (72). Es una operación compleja y laboriosa, con un tiempo quirúrgico elevado. La técnica clásica comprende la extirpación monobloque de: vesícula, vía biliar seccionando a nivel de conducto hepático común, cabeza de páncreas hasta al menos el borde izquierdo del eje

venoso mesentérico-portal, duodeno y primera asa de yeyuno y tercio distal del cuerpo y el fundus gástrico. Una resección R0 se consigue con una meticulosa disección perivascular de las estructuras próximas al área del tumor. Una vez realizada la sección pancreática se obtiene una biopsia intraoperatoria del borde de sección (unos 5 mm) y, si el tumor tuviese su origen en el colédoco distal, del borde de sección de la vía biliar. Si la biopsia del borde pancreático fuese positiva para tejido maligno se optaría por ampliar la resección pancreática parcial o totalmente, según los datos anatomopatológicos. La disección pancreática medial representa la etapa más laboriosa de la resección que precisa una esqueletización de la VMS y VP en su porción anterior, lateral derecha y posterior, reconociendo los casos que necesitan una resección y reconstrucción vascular. El gran problema relacionado con la resección vascular es la imposibilidad de distinguir la reacción desmoplásica peritumoral de la infiltración tumoral. En pacientes sometidos a resección vascular se ha visto que sólo el 60-70% de ellos presentaba evidencia histológica de infiltración venosa pero de estos un 10-30% presentaban una resección R1 (73-75). Hasta hace unos años la resección vascular se asociaba a un aumento de las complicaciones y de la mortalidad post-operatorias, sin embargo con los progresos de las técnicas quirúrgicas desde finales los años noventa una serie de trabajos impulsados por la publicaciones del M. D. Anderson Cancer Center (76,77) han demostrado la ausencia de aumento de la morbilidad y mortalidad y descrito una SM que es comparable a los pacientes con resección R0 en ausencia de resección vascular (78).



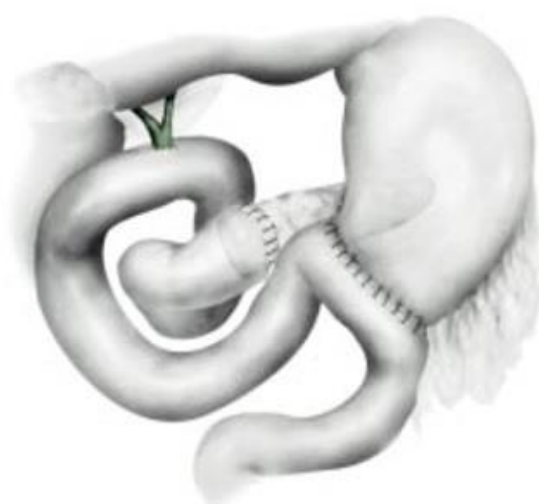
**Fig. 14.** Duodenopancreatectomía cefálica. Tomada de (72).

Queda al criterio del cirujano el empleo de la técnica de preservación pilórica, como descrito originariamente por Traverso y Longmire (79) (Fig. 15), siempre que el tumor no afecte al duodeno ni se exteriorice de la cápsula pancreática anterior. La preservación del píloro tiene varias ventajas teóricas como la prevención del reflujo de secreciones pancreatobiliares al estómago, la disminución de la incidencia de la ulceración marginal y la reducción del vaciado gástrico rápido. Sin embargo en estudios posteriores (80-82) y en un reciente metaanálisis (83) que comparaba la duodenopancreatectomía clásica con la duodenopancreatectomía con preservación pilórica no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a morbilidad, mortalidad, calidad de vida a largo plazo y supervivencia global (SG).

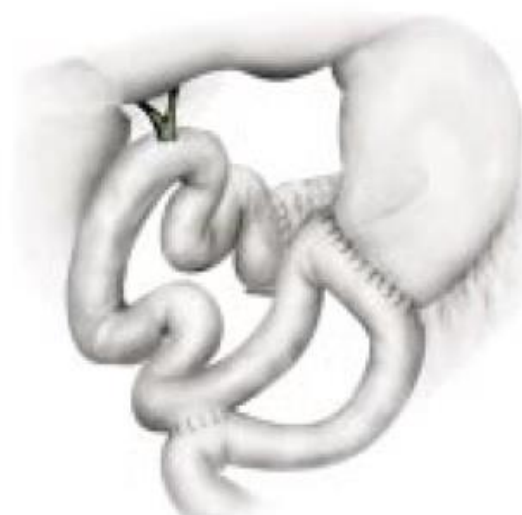


**Fig. 15.** Duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica. Tomada de (84)

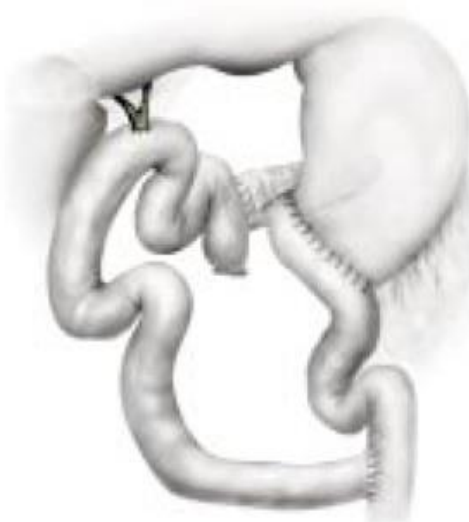
Una vez realizada la extirpación de la pieza quirúrgica, se procede a la reconstrucción del tubo digestivo siguiendo el orden clásico de anastomosis según Child: primero la pancreaticoyeyunal; en segundo lugar la hepaticoyeyunal; y finalmente la gastroyeyunal (Fig. 16a) (85). Alternativas a la reconstrucción clásica según Child son el montaje según Braun (Fig. 16b) con una anastomosis yeyunoyeyunal en el pie de asa o el montaje en Y de Roux (Fig. 16c).



a) Montaje según Child



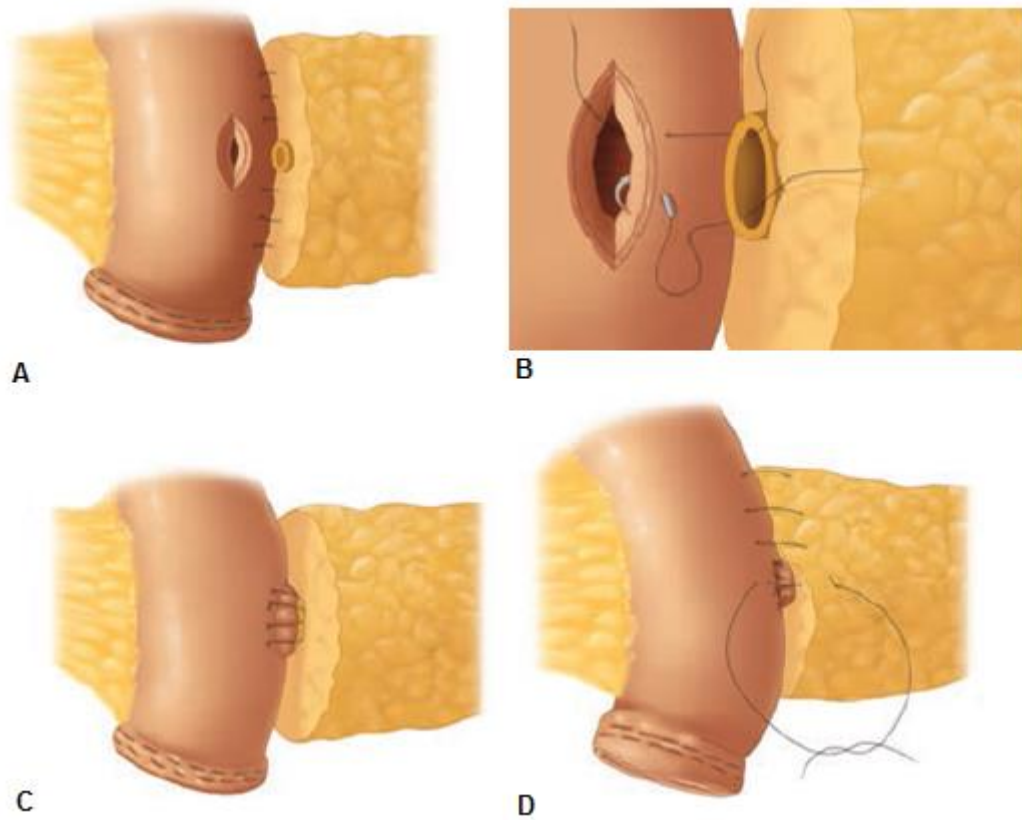
b) Montaje según Brown



c) Montaje en Y de Roux.

**Fig. 16.** Reconstrucción del tubo digestivo. a) Montaje según Child. b) Montaje según Brown. c) Montaje en Y de Roux. Tomadas de (84).

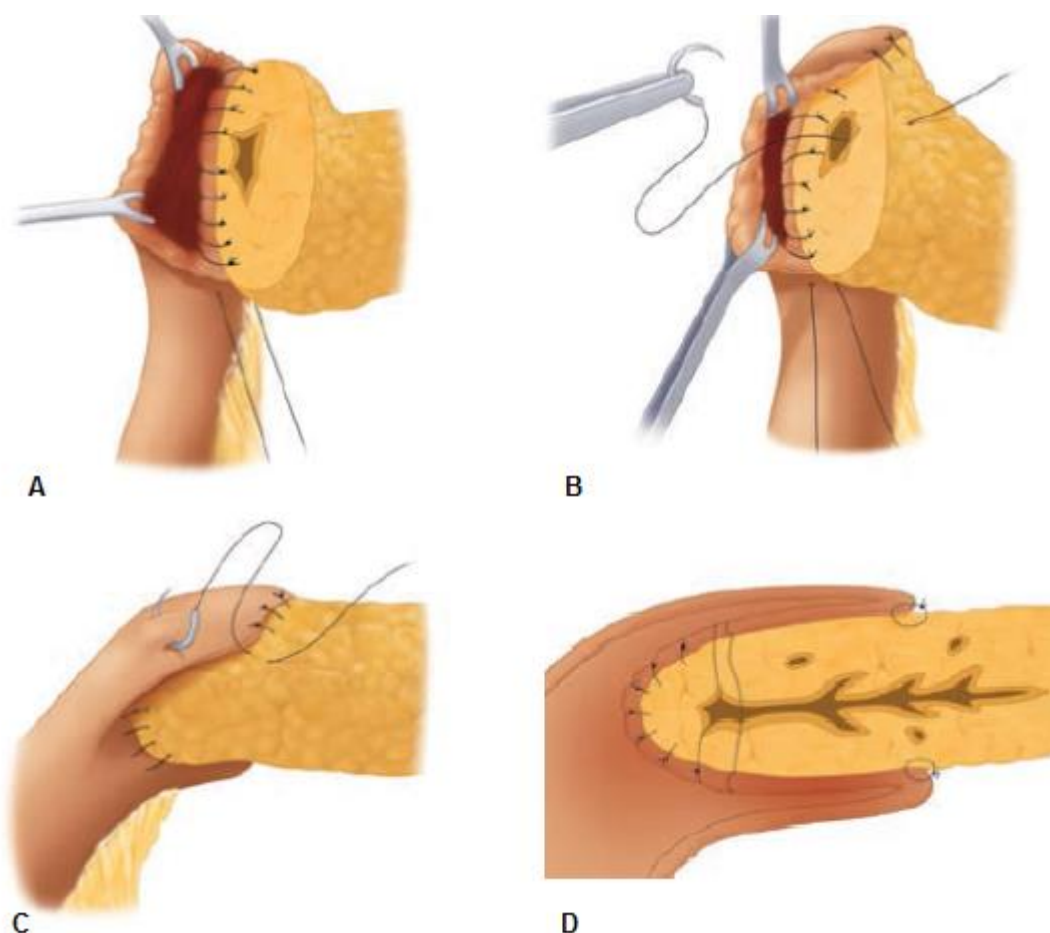
Como técnica estándar se realiza anastomosis pancreaticoyeyunal, termino-lateral, muco-mucosa, con o sin tutor intrawirsungniano (Fig. 17); anastomosis bilio-digestiva termino-lateral monopiano con material reabsorbible monofilamento y gastroyeyunal a unos 40 cm de la bilio-digestiva.



**Fig. 17.** Anastomosis pancreaticoyeyunal, termino-lateral, muco-mucosa. Tomadas de (2).



Si el muñón pancreático no tuviese buena consistencia para este tipo de anastomosis, o el Wirsung fuera extraordinariamente delgado, se opta por realizar una anastomosis pancreaticoyeyunal con invaginación del muñón en el asa término-terminal (Fig. 18). La pancreatoyeyunostomía sigue siendo el talón de Aquiles de la DPC debido a la elevada frecuencia de fístulas pancreáticas siendo su alternativa una anastomosis pancreatogástrica.



**Fig. 18.** Anastomosis pancreaticoyeyunal con invaginación del muñón en el asa término-terminal. Tomadas de (2)

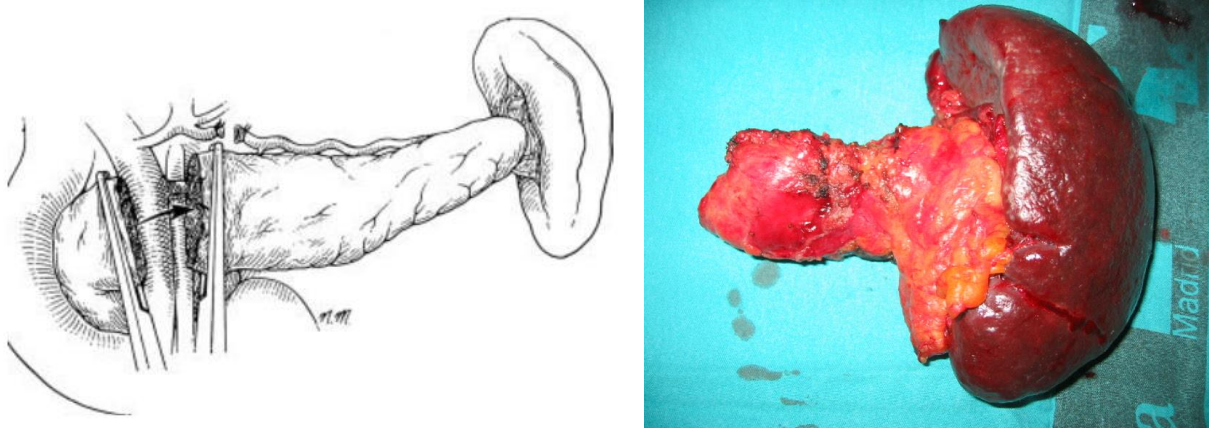
Estudios comparativos iniciales entre las dos técnicas del grupo del John Hopkins Hospital (86) no demostraron diferencias entre las dos, sin embargo un estudio clínico randomizado controlado (RCT) reciente (87) a pesar de no evidenciar diferencias significativas en cuanto a morbilidad global evidenció que las fístulas aparecían más frecuentemente en el grupo de la pancreaticoyeyunostomía (19,8% vs 8%,  $p = 0,002$ ) pero más complicaciones  $\geq$ IIIa

aparecían en el grupo de la pancreatogastrostomía (24% vs 21%). Aunque un metaanálisis posterior (88) confirmara la menor tasa de fístula tras una pancreatogastrostomía, la técnica de elección continúa siendo argumento de discusión (89).

Los análogos de la somatostatina se han utilizado en los primeros días del post-operatorio para reducir las secreciones pancreáticas y así la tasa de fístula. Dos RCT de los años noventa (90, 91) no demostraron disminución de las fístulas con el uso en octreotide, sin embargo un reciente RCT evidenció diferencias significativas con el uso del pasireotide (9% vs 21% en grupo con placebo,  $p = 0,006$ ) (92). Las colas de fibrina tampoco han demostrado reducir las fístulas (93).

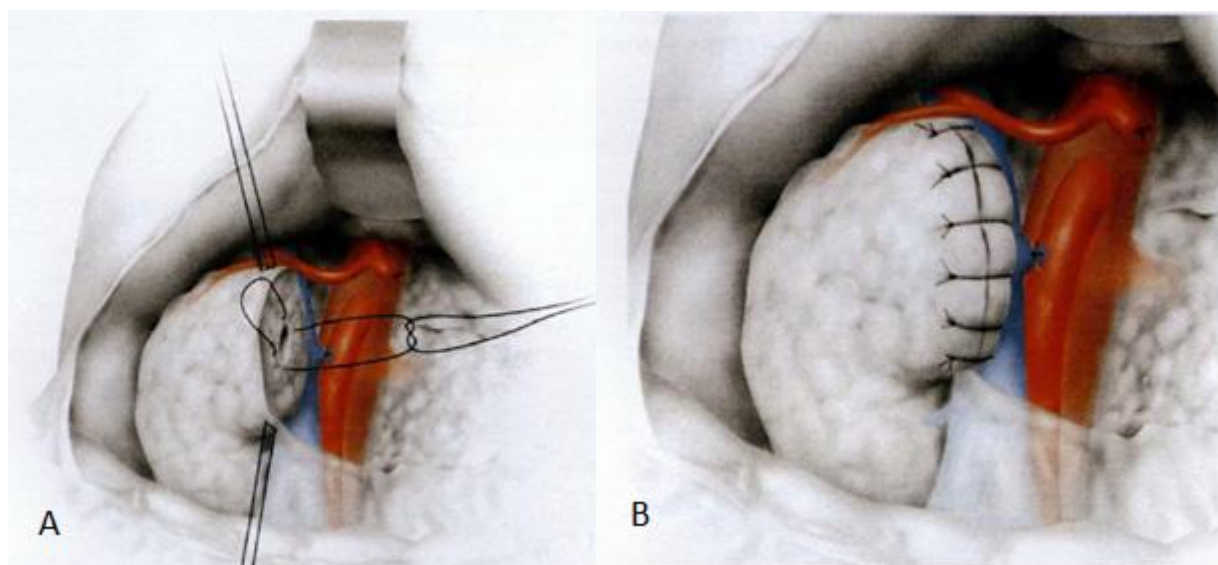
### 2.5.1.2. Resección estándar en los tumores de cuerpo y cola

La técnica quirúrgica estándar para los tumores resecables de cuerpo-cola del páncreas es la esplenopancreatectomía distal (Fig. 19). Durante la cirugía se realizará en todos los casos biopsia intraoperatoria del borde de sección del páncreas.



**Fig. 19.** Esplenopancreatectomía distal. Tomada de (94)

Pueden utilizarse varias técnicas para cerrar el resto del conducto pancreático, la más frecuente es la sutura directa (Fig. 20).



**Fig. 20.** A) Cierre del conducto de Wirsung. B) Cierre del muñón distal con sutura directa (94)

### 2.5.2. Cirugía abierta versus laparoscópica

Desde la publicación de la primera serie de colecistectomía laparoscópica en los años ochenta, la cirugía laparoscópica se ha ido progresivamente difundiendo como abordaje de elección en los procedimientos de cirugía abdominal. La mayoría de las resecciones oncológicas han resultado ser no sólo seguras y fácilmente realizables, sino también equivalentes a los abordaje abiertos en cuanto a márgenes de resección, calidad de la linfadenectomía, morbilidad y supervivencia a largo plazo. La cirugía pancreática, y sobre todo la DPC, constituye un reto particular debido a la complejidad de la disección del tejido retropancreático y de la confección de las tres anastomosis, sobre todo la pancreática. A pesar de las primeras publicaciones de DPC laparoscópica, reportadas en 1994 (95), y seguidas posteriormente de numerosas series de distintas instituciones (96-100) con resultados prometedores, no existen trabajos prospectivos que comparen las dos técnicas: los estudios comparativos se basan en revisiones retrospectivas. Dos recientes metaanálisis

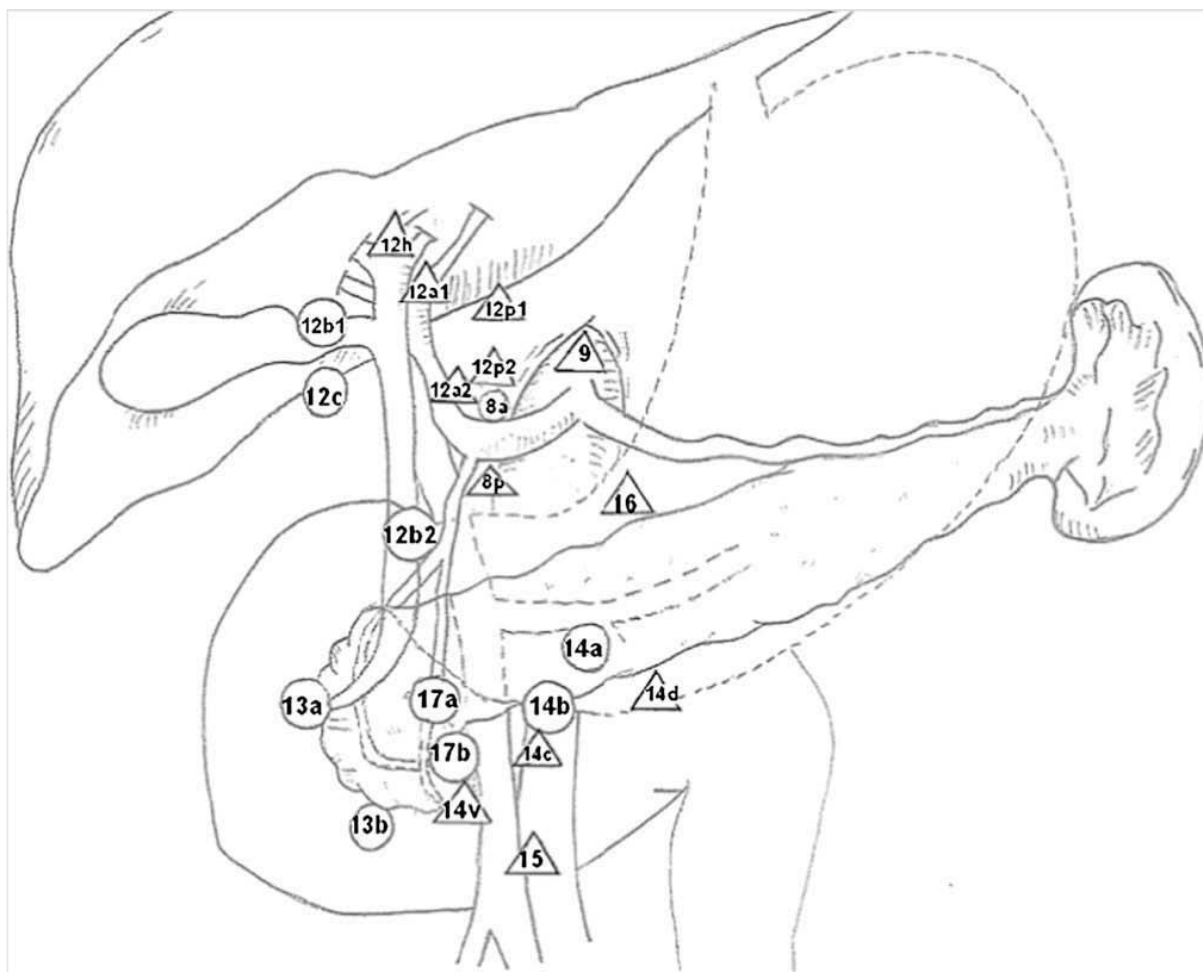
(101,102) que comparaban una serie de estudios retrospectivos describieron, en el grupo de la DPC laparoscópica, menor sangrado intraoperatorio y una menor estancia hospitalaria en ausencia de diferencias significativas en cuanto a fístulas pancreáticas y otras complicaciones postoperatorias. Aunque estos datos parecen ir en favor de la técnica laparoscópica, los mismos autores recalcan la importancia de estudios prospectivos para definir la DPC laparoscópica como técnica de elección.

A pesar de los resultados prometedores el abordaje laparoscópico, probablemente por las dificultades técnicas, todavía no se ha establecido como técnica de elección, la DPC tradicional representa en la mayoría de las instituciones el abordaje estándar (103).

### **2.5.3. Linfadenectomía**

La linfadenectomía standard incluye en una resección monobloque los siguientes territorios ganglionares (104) (Fig. 21):

- arteria hepática común hasta tronco celíaco (Fig. 21: 8a).
- pedículo hepático hasta borde inferior hepático, cara anterior y borde derecho (Fig. 21: 12b1 – 12c).
- pancreático duodenales posteriores (Fig. 21: 12b2 - 13a – 13b).
- pancreático duodenales anteriores (Fig. 21: 17a – 17b).
- borde derecho de AMS, desde aorta hasta arteria pancreático duodenal inferior (Fig. 21: 14a -14b).



**Fig. 21.** Linfadenectomía standard (Δ) vs radical (○) (105).

La idea de una resección extensa, incluyendo el tejido blando y los ganglios linfáticos del retroperitoneo entre el hilo renal derecho y la aorta y desde la VP hasta el origen de la arteria mesentérica inferior es conocida como linfadenectomía radical. Fue descrita por primera vez por Forner en 1973 (106) para disminuir la recurrencia local y aumentar la supervivencia y ha sido apoyado por diversos grupos. En los últimos años se han realizado 4 estudios prospectivos randomizados, dos multiinstitucionales en Japón (107) y en Italia (108) y otros dos en centros de alto volumen en Estados Unidos (109,110) y dos metaanálisis (105,111) para comparar la linfadenectomía estándar y la radical en cuanto a beneficio en supervivencia, morbilidad y mortalidad. Los estudios concluyeron que la linfadenectomía extendida era factible, aumentaba el tiempo quirúrgico, y tenía tasas de morbilidad y mortalidad similares a la linfadenectomía estándar sin beneficio en la supervivencia a largo plazo. Estos estudios también detectaron un empeoramiento en la

calidad de vida en el grupo linfadenectomía extendida principalmente por diarrea grave que mejoró con el tiempo. La diarrea fue atribuida a la resección circunferencial del tejido linfático y neural que rodea la AMS. Nuestro conocimiento actual indica que no hay beneficio en la supervivencia de la linfadenectomía extendida asociada con duodenopancreatectomía en el CP, y la calidad de vida del paciente puede empeorar después de este procedimiento.

## **2.6. Morbilidad, mortalidad perioperatoria y supervivencia a largo plazo.**

La muerte perioperatoria se ha convertido en un acontecimiento infrecuente tras la operación de Whipple con tasas menores de 5% en centros de alto volumen (112) pero la morbilidad sigue siendo frecuente con tasas del 30-50% (37) (Tabla 5). En la mayoría de las series más modernas la gravedad de las complicaciones se describe según específicas clasificaciones, como la de Dindo-Clavien (113), sin embargo cabe resaltar las más frecuentes por separado. La fístula pancreática se define según la clasificación del International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) (114,115) como: “salida a través de un drenaje de cualquier volumen medible de líquido a partir del tercer día postoperatorio con una amilasa > 3 veces el valor sérico normal”. Puede ser de tres tipos: tipo A cuando no presenta repercusiones clínicas; tipo B cuando presenta repercusión clínica en forma de infección intraabdominal pero sin asociarse a sepsis o requerir una reintervención; tipo C cuando el paciente presenta mal estado general, sepsis y requiera una reintervención. El tipo B y C se definen en su conjunto como fístulas clínicamente significativas. La ausencia de uniformidad en descripción de los tipos de fístulas en las series revisadas, explica la diferencia en su incidencia (37,116-118). Las fugas anastomóticas de la hepatoyeyunostomía o de la gastroyeyunostomía son raras y aparecen en menos de un 5-12% de los casos en centros de alto volumen; las complicaciones infecciosas son algo más frecuentes. La hemorragia postoperatoria, definida según criterios precisos (119) representa otra temible complicación del postoperatorio. El retraso de vaciamiento gástrico (RVG) se caracteriza por la necesidad de una descompresión gástrica prolongada y/o la imposibilidad de tolerancia de la nutrición oral y también se define según unos criterios específicos (120). El riesgo de insuficiencia pancreática endocrina o exocrina aumenta en

aquellos pacientes con una pancreatitis crónica previa, fibrosis de la glándula o resistencia a la insulina.

**Tabla 5.** Morbilidad después de pancreatoduodenectomía (37, 116-118).

Complicación	Frecuencia
Retraso del vaciamiento gástrico	5 - 37%
Fístula pancreática	12 - 36%
Hemorragia post-operatoria	5 - 16%
Infección de la herida	7 - 10%
Absceso intraabdominal	6 - 15%
Fuga biliar	2 - 12%
Reintervención	3 - 5%

La tasa de SG del CP al año es menor del 20% y a los 5 años es menor del 5%. El 75-90% de los tumores son irresecables en el momento del diagnóstico (49,54,121). La mediana de supervivencia tras el tratamiento quirúrgico y complementario es alrededor de los 22 meses, con una supervivencia a los 5 años del 5-20%. La mayoría de los pacientes experimentan recaída de la enfermedad en forma de metástasis (85%) y con menor frecuencia como recidiva local (40%). En los tumores localmente avanzados en ausencia de una resección quirúrgica, los pacientes que reciben quimioterapia paliativa tienen una supervivencia media de 10-12 meses, en los casos de metástasis asociadas la supervivencia se reduce a unos 6 meses (37,122).

## **2.7. Quimioterapia y Quimioradioterapia en el carcinoma de páncreas**

En los últimos 40 años han surgido informes conflictivos sobre el tratamiento complementario a la cirugía curativa del CP resecable, sobre la neoadyuvancia en los tumores borderline y localmente avanzados y acerca de la radioterapia (RT). Las directrices actuales de la NCCN recomiendan la quimioterapia como tratamiento adyuvante de los tumores resecados y recomiendan la neoadyuvancia, con regímenes de quimioterapia (QT) sólo o quimioradioterapia (QRT) en casos de tumores borderline o localmente avanzados.

### **2.7.1. Adyuvancia en adenocarcinomas resecables y borderline.**

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento adyuvante aumenta la supervivencia en los pacientes operados en comparación con la observación sólo. El primer ensayo controlado con asignación aleatoria sobre el tratamiento complementario adyuvante del CP se realizó en 1985 por el Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) (123). Comparó 5-FU + RT con la observación tras resección curativa y demostró un aumento de la supervivencia en el grupo de los pacientes tratados con QRT (SM de 20 meses vs 11 meses de la observación).

En 2001 se publicó un ensayo del European Study Group for Pancreatic Cancer 1 (ESPAC-1) (124), en pacientes operados de resección pancreática, con un diseño factorial 2x2 que comparó 73 pacientes con QRT con 5-FU + 20 Gy en 2 semanas, 75 con QT sola con 5-FU, 72 con QRT y 69 con observación sólo. Tras 47 meses de observación se observó que la supervivencia de los que recibieron QRT fue significativamente menor de los que recibieron QT sólo (10% vs 20%,  $p=0,05$ ). Al mismo tiempo, los pacientes que recibieron QT mostraron una supervivencia a los 5 años superior al grupo de la observación (21% vs 8%,  $p<0,009$ ). Estos hallazgos llevaron a la conclusión de que la QT proporciona un aumento de la supervivencia mientras que la QRT puede ser perjudicial.

En 2007 se publicaron los resultados preliminares del ensayo de fase III Charité Onkologie (CONKO-001) (125), de 368 pacientes sometidos a resección quirúrgica R0 o R1 donde se



evaluó si la administración de 6 ciclos de gemcitabina podía ampliar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) comparada con la observación. En el análisis por intención de tratar, los pacientes que recibieron gemcitabina adyuvante durante 6 meses (n=179) tuvieron una SLE superior (13,4 meses vs 6,9 meses,  $p<0,001$ ). En los resultados presentados en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 2008 la SM (22,8 meses vs 20,2 meses,  $p<0,006$ ) y la supervivencia a 3 años (23,5% vs 7,5%) y a 5 años (16,5% vs 5,5%) resultó superior en el grupo de pacientes con tratamiento adyuvante comparados con el grupo de observación. Estos hallazgos apoyan el papel de gemcitabina como terapia adyuvante en el CP (126).

En otro estudio prospectivo randomizado por el Radiation Therapy Oncology Group-9704 (RTOG 9704) (127), 451 pacientes fueron sometidos a cirugía, pero aquellos sin evidencia radiológica de enfermedad persistente o recidiva se randomizaron a recibir o 5-FU o gemcitabina por 3 semanas seguido de QRT basada en 5-FU 12 semanas más. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los dos brazos (SM con gemcitabina 20,5 meses vs 16,9 meses con 5-FU;  $p=0,05$ ), aunque la toxicidad relacionada con el tratamiento fue significativamente superior en el grupo de 5-FU.

Por último, en el estudio del European Study Group for Pancreatic Cancer ESPAC-1 (124) se demostró que el 5-FU en monoterapia era superior a la observación sólo y en el estudio ESPAC-3 (128), 1.088 pacientes sometidos a resección pancreática se randomizaron a recibir adyuvancia con 5-FU o gemcitabina por 6 ciclos. En un seguimiento de 2 años, los dos grupos mostraron SM (23,6 meses vs 23,0 meses,  $p = 0,39$ ) y SLE (14,3 meses vs 14,1 meses,  $p = 0,53$ ) similar, aunque la gemcitabina se asoció con significativamente con menos efectos adversos. El estudio ESPAC-3 sugirió que el 5-FU puede emplearse como alternativa a gemcitabina en adyuvancia.

**Tabla 6.** Resumen de ensayos clínicos que describen el tratamiento complementario tras la resección de cáncer pancreático localizado.

Ensayo	Año	Conclusiones
GITSG (123)	1985	La QRT complementaria con 5-FU + 40Gy mejora la supervivencia comparada con la sola observación.
ESPAC-1 (124)	2004	La QT aumenta la supervivencia, la QRT es perjudicial.
CONKO-001 (125)	2007	La gemcitabina aumenta la supervivencia comparada con la sola observación.
RTOG-9704 (127)	2008	La gemcitabina antes de la QRT con 5-FU comparada con el 5-FU presenta tasas de SM similares pero menor toxicidad.
ESPAC-3 (128)	2010	La QT con gemcitabina consigue SM similar al 5-FU pero con menor toxicidad.

Aunque la gemcitabina representa la primera línea de tratamiento en la adyuvancia del adenocarcinoma, regímenes basados en la administración de 5-FU también han demostrado un aumento de la supervivencia. La capecitabina en monoterapia asociada al 5-FU en infusión continua se recomienda no sólo en el tratamiento adyuvante sino también en los adenocarcinomas localmente avanzados y metastásicos. La combinación de 5-FU y oxaliplatino, además, en el ensayo fase III CONKO-003 ha demostrado superioridad en comparación con la observación sólo (129).

En cuanto a la QRT aunque los estudios iniciales demostraron aumento de la supervivencia en paciente tratados con QRT en comparación con la observación sólo, ensayos como el ESPAC-1 arriba descrito (124) y metaanálisis recientes en 2012 (130) y 2013 (131) demostraron que la RT podía ser no sólo innecesaria sino perjudicial en la adyuvancia de los adenocarcinomas resecaados, aunque otros estudios posteriores no muestran diferencia significativas entre los regímenes de QT y QRT. Pacientes con hallazgos específicos en el análisis histopatológico como una resección R1 o un pN1 representan una excepción al beneficiarse de regímenes de QRT adyuvante. Diversos estudios y un metaanálisis en 2008 (132) que compara 4 RCT demostraron un aumento de la supervivencia en pacientes con resecciones R1 en comparación con la observación sólo, mientras otros ensayos en fase II demostraron resultados similares en pacientes pN1 (133). En todo caso, ha de recalcarse que no existen todavía ensayos fase III que comparen la QT con la QRT en resecciones R1.

En conclusión, según las actuales recomendaciones de la NCCN, la adyuvancia con un único fármaco representa el tratamiento de elección y la gemcitabina se prefiere a las pirimidinas por su menor toxicidad reservándose como alternativas en el tratamiento adyuvante y en los regímenes de QRT. La RT representa una válida alternativa en caso de resecciones R1 o pN1.

### **2.7.2. Neoadyuvancia en adenocarcinomas resecables y borderline.**

Tradicionalmente la cirugía se ha considerado el tratamiento de elección de los adenocarcinomas resecables, seguida de un tratamiento adyuvante (124,125). Sin embargo, la neoadyuvancia se está empezando a emplear en el contexto de tumores borderline, localmente avanzados o resecables con factores de alto riesgo como una elevación considerable de CA19.9, tumores de gran tamaño, adenopatías regionales significativas en las pruebas preoperatorias o síntomas relacionados con el tumor (134,135).

Se han propuesto varios fundamentos para emplear el uso de QT y/o QRT antes de la resección curativa:

- (a) El comienzo de la terapia adyuvante con frecuencia se retrasa debido a la inadecuada recuperación de la cirugía, especialmente en los pacientes sometidos a procedimiento de Whipple para extirpar un tumor en la cabeza del páncreas. Este retraso puede evitarse mediante la administración de terapias antes de la cirugía. Además, la posibilidad de administrar las dosis completas de QT y/o RT es mucho mayor cuando se administra antes de la cirugía. Estudios recientes refieren tasas de cumplimiento de la dosis completa de quimioterapia neoadyuvante en un 90%-100%, a diferencia de solo el 62% en el estudio CONKO-001 debido a pobre curación de la herida u otras complicaciones postoperatorias (125,136-138).
- (b) Las terapias neoadyuvantes proporcionan una ventana para evitar que los pacientes que progresan o desarrollan metástasis distantes durante el tratamiento se sometan a una cirugía mayor que no sería curativa en ningún caso (125,136).
- (c) Las terapias neoadyuvantes podrían potencialmente favorecer la regresión de la enfermedad borderline resecable y aumentar la tasa de resección R0 (136).

Por lo tanto, resumiendo, los objetivos del tratamiento neoadyuvante son aumentar las tasas de resecabilidad, evaluar la sensibilidad del paciente al tratamiento y aumentar la supervivencia. La estrategia terapéutica neoadyuvante optima en el CP borderderline, localmente avanzado y potencialmente resecable es controvertida. Los distintos regímenes de QT y QRT se han evaluado en un pequeño número de estudios, la mayoría de los cuales tienen problemas metodológicos y no son randomizados. La mayoría de los trabajos contiene una población heterogénea de pacientes que incluye tanto casos de CP avanzado y metastásico como casos de tumores localmente avanzados con resecabilidad marginal o borderline. En un reciente metaanálisis publicado (139), se incluyeron 111 estudios con 4.394 pacientes, 56 de los cuales eran estudios fase I y fase II en pacientes con CP resecable, borderline e localmente avanzados que recibieron neoadyuvancia con QT (96,4%) o RT (93,4%). Este estudio reveló que el 33,2% de los pacientes que presentaron inicialmente un tumor irresecable o borderline fueron sometidos a cirugía curativa tras el tratamiento neoadyuvante. La SM de estos pacientes tras resección fue de 20,5 meses, similar a la de pacientes con tumores inicialmente resecables. A pesar de la heterogeneidad de los estudios incluidos, estos datos sugieren la importancia de reevaluar a todos los pacientes con tumores localmente avanzados/borderline tras neoadyuvancia para seleccionar candidatos potenciales para cirugía. Una serie publicada por el M. D. Anderson Cancer Center (140) incluyó 160 pacientes con CP clasificados como marginalmente resecables, de los cuales, 125 (78%) recibieron neoadyuvancia (QT, QRT o ambos) y fueron reevaluados para cirugía. Sesenta y seis (41%) de estos pacientes fueron sometidos finalmente a pancreatectomía tras la neoadyuvancia, y en 62 (94%) los márgenes fueron negativos tras cirugía. La SM para los 66 pacientes sometidos a cirugía tras neoadyuvancia fue 40 meses, mientras que la SM de los 94 pacientes sometidos a cirugía sin neoadyuvancia fue de 13 meses ( $p = 0,001$ ).

En cuanto a la QT neoadyuvante, la Gemcitabina hoy en día es el agente más usado en el carcinoma de páncreas y en muchas instituciones es considerado el estándar para el tratamiento del CP localmente avanzado (141). Las combinaciones de diferentes drogas o de regímenes de QRT parecen ofrecer mayores tasas de respuesta que la monoterapia. El papel de las nuevas drogas en el tratamiento neoadyuvante del carcinoma de páncreas tiene que ser investigado. En un estudio multicéntrico de fase II, 68 pacientes ( $n=23$  resecable,  $n=39$  borderline,  $n=6$  localmente avanzados) fueron tratados con el esquema gemcitabina + oxaliplatino (GEMOX) + RT previa a la resección quirúrgica. Se observó una tasa de respuesta del 63%, una resección R0 en el 84% de los pacientes y una SM de 34,6 meses de los pacientes operados. Las líneas de investigación más modernas se están

centrando en los esquemas FOLFIRINOX (5-FU/leucovorin – irinotecan – oxaliplatino) (142, 143) o gemcitabina + nab-paclitaxel con o sin RT (144).

Al día de hoy no existen estudios prospectivos randomizados que comparen la QRT con la QT sólo neoadyuvante. El valor de la RT fue evaluado hace ya tres décadas, en 1980, en un estudio retrospectivo (145) que comparaba 23 pacientes con tumor radiológicamente resecable que recibieron RT previa a la cirugía (50 Gy) con 31 pacientes que se sometieron directamente a cirugía. La tasa de DPC curativa fue similar en ambos grupos (74% vs 61%), la supervivencia al año fue superior en el grupo de la RT (75% vs 43%), pero la supervivencia a los 3-5 años fue similar en ambos grupos (28% vs 32% a los 3 años y 22% vs 26% a los 5 años). A pesar de las limitaciones metodológicas, un estudio epidemiológico de análisis de supervivencia fue realizado entre 1988-2003 demostrando un aumento de la SG en los pacientes que recibían RT antes de la cirugía (146). Probablemente la mayor evidencia científica a favor de la quimiorradioterapia preoperatoria viene de una serie de estudios realizados en la M. D. Anderson Cancer Center (147) que demostraron una mayor tasa de resecciones R0 y una mayor SG (SM, 21 meses) en los pacientes operados tras QRT y los no operados. En estos estudios se evidenció un mejor control local de la enfermedad tumoral pero no una disminución de la tasa de metástasis a distancia.

En conclusión, en los tumores borderline aunque no existen estudios de fase III que comparen la resección quirúrgica primero y posterior adyuvancia o la neoadyuvancia antes de la cirugía, la mayoría de las grandes instituciones y la guías de la NCCN recomiendan empezar con la neoadyuvancia. En los tumores resecables, aunque el abordaje tradicional con resección y posterior tratamiento adyuvante sigue siendo el más empleado y recomendado según las guías de la NCCN, y numerosos estudios en fase II están analizando la SM de los pacientes operados tras neoadyuvancia.

### 2.7.3. Adenocarcinomas irresecables

El tratamiento de los adenocarcinomas irresecables consiste en controlar la enfermedad, aumentando el intervalo libre de progresión (ILP) y la SM. Esquemas basados en la administración de gemcitabina sólo o en su alternativa 5-FU, representan los tratamientos clásicamente reservados para estos pacientes. Resultados prometedores se están obteniendo con la administración de combinaciones de estos dos fármacos más otros quimioterápicos sinérgicos, sin embargo la elevada toxicidad de dichos esquemas hace que se reserven únicamente para pacientes con un buen “*performance status*” (PS).

El esquema FOLFIRINOX representa la primera opción de tratamiento en los pacientes con un buen PS según las guías de la NCCN. En un ensayo de fase III, FOLFIRINOX en comparación con gemcitabina sólo (148) ha demostrado un aumento del ILP (6,4 meses vs 3,3 meses,  $p < 0,001$ ) y de la SM (11,1 meses vs 6,8 meses,  $p < 0,001$ ). Por otro lado, en otros estudios que comparaban los efectos adversos de los dos grupos se han descrito un elevado número de complicaciones grado III/IV, relacionadas con FOLFIRINOX (149): 45,7% casos de neutropenia, 12,7% diarrea, 9,1% trombocitopenia y 9% neuropatías sensitivas. Por lo tanto ha de reservarse a pacientes con muy buen PS.

En el ensayo de fase III MPACT (150), 861 pacientes se randomizaron a recibir gemcitabina + nab-paclitaxel o gemcitabina solamente, demostrando un aumento de la SM (8,7 meses vs 6,7 meses,  $p < 0,001$ ), de la supervivencia al año (35% vs 22%) y a los 2 años (9% vs 4%).

Erlotinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento de la tirosin quinasa (EGFR, por sus siglas en inglés) que, cuando se combina con gemcitabina, ha mostrado un beneficio marginal en un estudio fase III comparado con gemcitabina sólo (aumento de la SM 6,24 meses vs 5,94 meses y supervivencia al año 23% vs 17%) en cáncer metastásico (151). Aunque los resultados de estudios de fase II que combinaban la gemcitabina con anticuerpos monoclonales como cetuximab o bevacizumab (152,153) y otros agentes biológicos parecían prometedores, estudios fase III han demostrado que solamente la gemcitabina + erlotinib presenta un aumento de la supervivencia en comparación con la gemcitabina sólo (154-156). La combinación de gemcitabina + oxaliplatino no ha demostrado un claro aumento de la supervivencia, sin embargo pacientes portadores de una mutación del BRCA (157) y con pancreatitis familiar (158) parecen ser más sensibles al oxaliplatino.

La combinación de gemcitabina + 5-FU ha sido fuente de discusión durante años, al mostrar un aumento de la supervivencia pero no estadísticamente significativo. Sin embargo, en un reciente metaanálisis que incluía 8 estudios randomizados controlados con 2.126 pacientes se observó una SM superior en los pacientes que habían recibido gemcitabina + 5-FU en comparación al grupo de gemcitabina solo (HR 0,83,  $p < 0,01$ ) (159).

El papel de la QRT en los pacientes con adenocarcinomas localmente avanzados es también argumento de debate, aunque un metaanálisis en 2013 (160) que analizaba 15 RCT ( $n = 1128$ ) que comparaba la QRT con la gemcitabina no demostró cambios en la SM o en el ILP; en el grupo de la QRT se apreció un mayor número de complicaciones. No se considera el uso de la QRT en los tumores metastásicos.

### 3. ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

#### 3.1. Clasificación histológica

El CP con otros tres tumores de distinto origen histológico constituye el grupo de los tumores periampulares. Dichas lesiones son en muchos casos de difícil diagnóstico diferencial preoperatorio, presentan una clínica similar, caracterizándose por una ictericia obstructiva en la mayoría de los casos y son todos subsidiarios de una DPC. Los tumores periampulares incluyen:

- Carcinoma de páncreas
- Carcinoma de la ampolla de Vater
- Colangiocarcinoma
- Carcinoma duodenal.

En CP, el 70-75% se localizan en la cabeza del páncreas, un 10-20% en el cuerpo y el restante 5-10% en la cola (54).

Alrededor del 95% de los CP se clasifican como tumores exocrinos, mientras que los tumores de los islotes pancreáticos, también llamados tumores neuroendocrinos, constituyen un subtipo más raro que puede presentar secreción hormonal en forma de insulinomas, glucagonomas, somatostatonomas o gastrinomas.

Dentro de los tumores exocrinos, el 75-80% están constituidos por adenocarcinomas de células ductales, sin embargo el CP incluye una serie de distintos tipos menos comunes (37). El carcinoma adenoescamoso es una variante con diferenciación glandular y escamosa, que presenta una evolución clínica similar al tumor de células ductales. El carcinoma de células acinares se presenta generalmente en forma de tumor de gran tamaño pero con un pronóstico mejor al tipo ductal.

Un elenco completo de los distintos tipos de CP se describe abajo:

Tumores exocrinos  
sólidos:

- Carcinoma de células ductales (83%).
- Carcinoma adenoescamoso (1%).
- Carcinoma de células acinares (0,5%).
- Carcinoma de células claras (0,4%).
- Carcinoma con células en anillo de sello (0,2%).



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de células pequeñas (0,1%).</li> <li>• Carcinoma de células pequeñas redondas (0,1%).</li> <li>• Carcinoma de células gigantes.</li> </ul>
Tumores exocrinos quísticos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPNM) (6%).</li> <li>• Cistoadenocarcinoma (0,8%).</li> </ul>
Tumores endocrinos (7%):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores neuroendocrinos no funcionantes.</li> <li>• Tumores neuroendocrinos funcionantes: insulinoma, glucagonoma, somatostatina, gastrinoma.</li> </ul>
Tumores indiferenciados:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma indiferenciado anaplásico (0,3%).</li> <li>• Carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclastos (0,2%).</li> <li>• Carcinoma indiferenciado con características sarcomatoides (0,1%).</li> </ul>
Otros tumores:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor estomal extra-gastrointestinal (0,1%).</li> <li>• Pancreatoblastoma (0,1%).</li> <li>• Angiosarcoma (0,1%).</li> </ul>

## 3.2. Manejo de las muestras

A pesar de los avances en el diagnóstico y en el tratamiento del CP, uno de los problemas más actuales es la falta de uniformidad de los informes anatomopatológicos que nos permita comparar los distintos estudios. Según las guías de la NCCN hace falta estandarizar el manejo de las muestras. El espécimen de la DPC presenta una serie de márgenes que han de ser correctamente definidos, reconocidos y orientados. Para este fin, en primer lugar hace falta una correcta identificación y demarcación de los márgenes. Después, es necesaria una estandarización de las técnicas de tallado de la pieza, sin perder las referencias anatómicas previamente identificadas. Finalmente un informe anatomopatológico adecuado debería incluir una descripción de:

- Localización y tamaño del tumor.
- Grado histológico.
- Invasión tumoral (T).
- Afectación ganglionar (N) especificando el número de ganglios analizados y el número de ganglios afectos.
- Afectación metastásica (M).
- Márgenes.
- Invasión linfática.
- Invasión vascular.
- Invasión perineural.
- Características adicionales: PanIN, pancreatitis crónica, grado de regresión en caso de neoadyuvancia.
- Mitosis por campo, Ki67 en tumores neuroendocrinos.

### 3.2.1. Tallado y Margen de Resección Circunferencial (MRC)

En la literatura hay numerosos estudios que correlacionan la afectación microscópica (R1) de los márgenes de resección tumoral con el pronóstico de forma estadísticamente significativa, pero al mismo tiempo hay otros que no encuentran diferencias. Además, los estudios sobre las tasas de resecciones R1, en centros de alta especialización y de prestigio internacional reconocido, con características relacionadas con el tumor y con los pacientes, difieren considerablemente entre ellos y varían entre 16-85% (161-166). Estas diferencias evidencian las controversias existentes sobre la definición de los márgenes de resección tumoral en el CP y su real valor pronóstico a largo plazo.

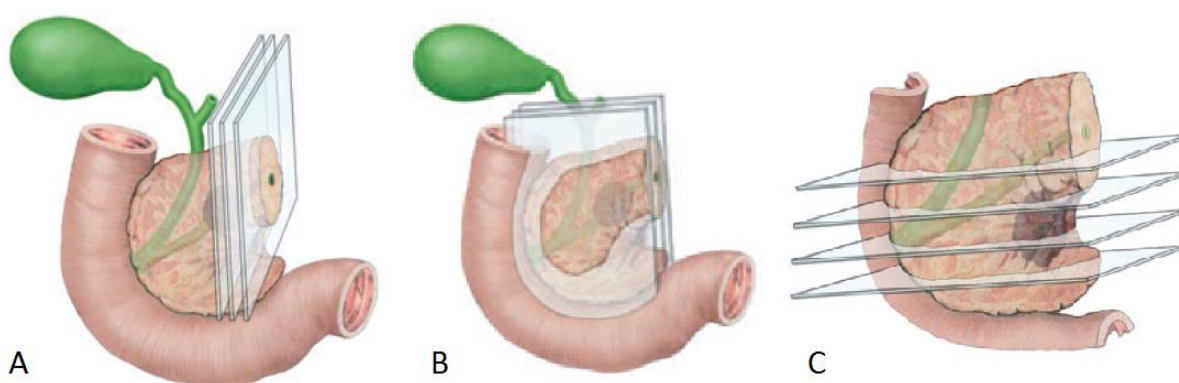
Las piezas de DPC presentan principalmente 4 márgenes quirúrgicos a estudiar:

1. Márgenes de transección:
  - a. lumbinales (proximal gástrico o duodenal y distal yeyunal);
  - b. margen de transección pancreática;
  - c. margen de la vía biliar.
2. Margen pancreático circunferencial o radial (MRC)

Los márgenes de transección no suelen plantear problemas de nomenclatura ni de análisis ya que son fácilmente identificables en la pieza quirúrgica y, por otro lado, el MT pancreático suele ser enviado por separado para su estudio intraoperatorio pues su positividad es indicación para ampliar la resección pancreática. Sin embargo, existe mucha discordancia

en cuanto a las definiciones de los distintos MRC. Un estudio reciente que revisaba la nomenclatura, no ha encontrado diferencias en cuanto a la definición de los márgenes de transección pero se han encontrado 28 distintos nombres para definir los márgenes circunferenciales (167). La terminología se basa en la proximidad con los vasos mesentéricos y entre los términos más comúnmente utilizados están las denominaciones de margen retroperitoneal, uncinoso, mesentérico, medial, posterior.

Además, antes de analizar la pieza, a la hora de manipularla y tallarla, no existe una única forma. Existe un gran cantidad de técnicas de tallado, muchas de las cuales se basan en la tradición y las preferencias del centro. En términos generales se pueden realizar cortes axiales, perpendiculares, coronales o mixtos (Fig. 22).



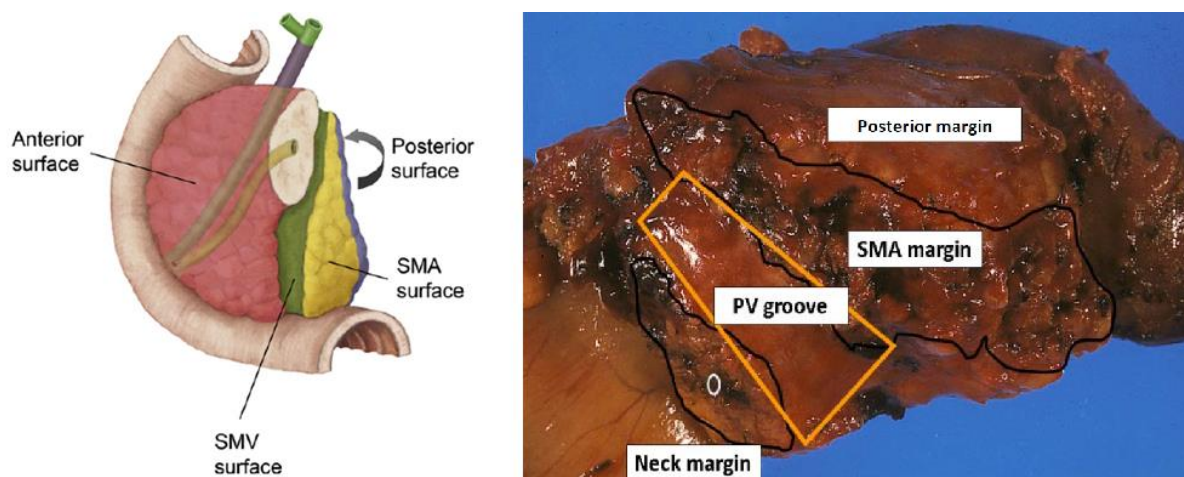
**Fig. 22.** Técnicas de corte del espécimen pancreático. A) Perpendicular. B) Coronal. C) Axial (168).

Durante muchos años se ha utilizado en Europa y EEUU la disección de las piezas de DPC mediante la apertura longitudinal del ducto pancreático principal y el ducto hepático común (169, 170) distorsionando la pieza y dificultando la valoración de los márgenes de resección. Al mismo tiempo en otros centros se utilizaban otros métodos (171) que procuraban seguir el eje de los grandes ductos pancreáticos. Esta técnica dificulta a los patólogos la reconstrucción tridimensional de la lesión y la valoración de los márgenes.

La American Joint Commission of Cancer (AJCC) ya en su sexta edición para el CP indica unas recomendaciones para la evaluación patológica y el informe de las piezas de DPC. Aconseja introducir un sistema que facilite la evaluación del margen de resección de la AMS y de la VMS que va pintado con tinta china, realizando secciones perpendiculares al margen pintado.

A partir de 2006, Caroline Verbecke en la Universidad de Leeds marca el punto de partida de la situación actual al poner de manifiesto estas dificultades de la identificación de los márgenes de resección de las piezas quirúrgicas y de la manipulación y tallado de la misma. En sus trabajos (168,172-179) demuestra que al realizar el tallado y la identificación de los márgenes con un procedimiento estandarizado y más cuidadoso, la tasa de R1, es decir de resecciones no oncológicas, era enormemente más alto que lo referido previamente en la literatura y en las series de su propio centro.

En sus trabajos describe minuciosamente el margen de resección circunferencial (MRC), constituido por un margen anterior (MA), posterior (MP) y las superficies de contacto con la AMS y VMS que en su conjunto constituyen el margen medial (MM). Su tinción con un protocolo multicolor representa un paso previo al tallado de la pieza (Fig. 23).

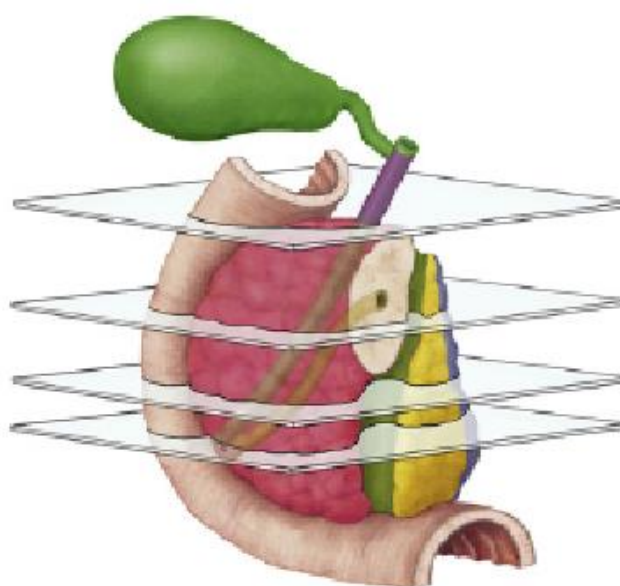


**Fig. 23.** Margen de resección circunferencial (en el estudio anatomopatológico de las tumoraciones pancreáticas (172, 180).

El MA no es un verdadero margen ya que el cirujano no lo diseca; sin embargo, los MM y MP son muy importantes porque son los que se encuentran infiltrados más frecuentemente. El MM es aquel que se enfrenta a los vasos mesentéricos superiores, más concretamente abrazando la circunferencia de la VMS. El MP es aquel que venía denominado en trabajos previos como margen del proceso uncinado, margen mesentérico e incluso margen retroperitoneal, denominación esta última que se presta a confusión ya que toda la cabeza del páncreas es retroperitoneal.

Una vez realizada la tinción multicolor del espécimen quirúrgico, proponen una estandarización del tallado, con una técnica de corte axial, para mejor valorar la afectación

del MRC (Fig. 24). Esta técnica consiste en realizar secciones seriadas de la cabeza pancreática en un solo plano, perpendiculares al eje longitudinal del duodeno (esto no implica la imposibilidad de apertura de la vía biliar y ducto pancreático principal). Esta técnica tiene varias ventajas: es simple y fácil de realizar, puede ser utilizada, con independencia de la localización y naturaleza de la patología y, además, conlleva la producción de abundantes secciones (entre 10–13) que permiten un extensivo estudio de la lesión y su relación con las estructuras anatómicas y márgenes quirúrgicos.

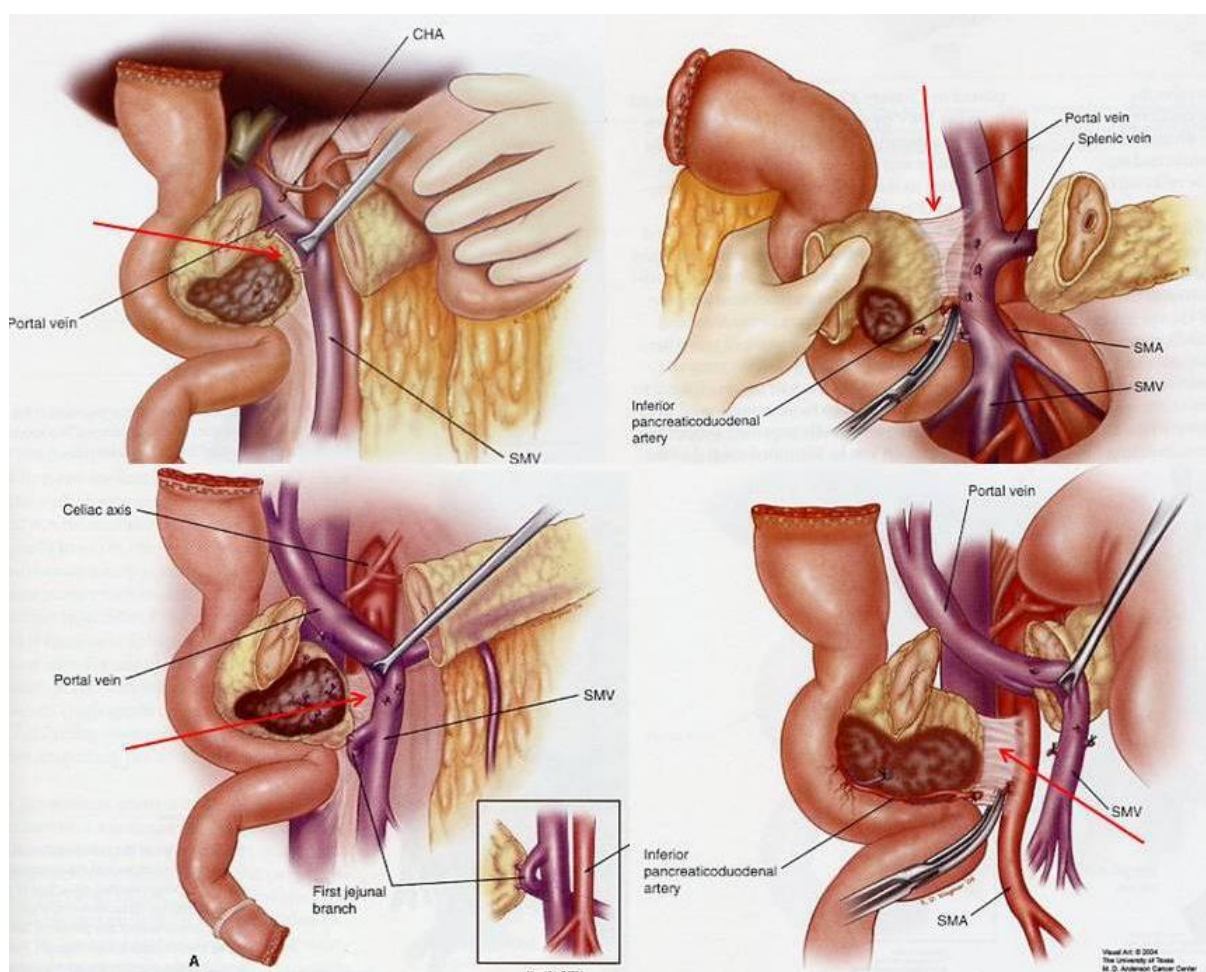


**Fig. 24.** Protocolo estandarizado de marcaje del margen de resección circunferencial y de tallado de la pieza según Verbeke (179).

Los estudios del grupo de Verbeke y su definición del MRC han sido utilizados por el Royal College of Pathologists (RCP) para la elaboración de protocolos estandarizados para el estudio del espécimen quirúrgico tras DPC. Las actuales directrices de la NCCN indican incluir en el protocolo anatomopatológico el estudio del MRC. Sin embargo, es necesaria la difusión de un protocolo estandarizado (PE) en los distintos centros y estudios de supervivencia a largo plazo al fin de definir con exactitud el real valor pronóstico de la afectación del MRC.

### 3.2.2. Mesopáncreas y calidad de escisión del mismo

Desde el punto de vista técnico, obtener unos márgenes circunferenciales de resección libres en los pacientes con CP y periampulares, es una de las mayores dificultades de la cirugía resectiva oncológica. Los márgenes mediales y retroperitoneales son una zona anatómicamente compleja y delicada con intensas adherencias a los ejes vasculares mesentéricos (Fig. 25), constituidas por tejido conectivo y por los plexos nerviosos y linfáticos peripancreáticos (181).



**Fig. 25.** Margen de resección retropancreático (181).

Desde hace años sabemos que la zona retropancreática está constituida por una lámina de tejido linfograso que se supone estar implicada en la diseminación locorregional del CP (182-184), sin embargo el término *mesopáncreas* empieza a aparecer en la literatura científica solamente en 2007 en un trabajo de Gockel (185). Se describe como una



estructura firme y bien vascularizada constituida principalmente por tejido perineural y linfograso que se extiende desde la superficie posterior de la cabeza pancreática hasta la superficie posterior de la VMS y AMS. Corresponde al MP y MM del espécimen quirúrgico anteriormente descrito. El recorrido de los vasos linfáticos es paralelo al de las estructuras perineurales y se cree que pueda estar implicado en la difusión locorregional y metastásica de los tumores de páncreas. La difusión perineural, en especial, se ha descrito en distintos trabajos como un factor independiente relacionado con la recidiva tumoral (186, 187). La resección completa del mesopáncreas se define como la resección *en-bloc* del tejido peripancreático con la extirpación del páncreas y de toda la lámina linfograsa que está a su alrededor (185). Gockel en su trabajo hipotetizó que la escisión completa del mesopáncreas pudiera aumentar la supervivencia en el CP sobre todo en los pacientes con estadios tumorales precoces, reduciendo la tasa de recidiva tumoral. Sin embargo, estudios anatomopatológicos posteriores (188), considerando la ausencia de un tejido conectivo bien definido en la hipotética zona del mesopáncreas y la ausencia de límites exactos que identifiquen un plano de disección, no reconocen esta entidad como tal. La cuestión sigue siendo fuente de controversias, otros autores están proponiendo nuevas líneas de investigación basadas en nuevos abordajes quirúrgicos con una resección completa del mesopáncreas (189-191) que están demostrando resultados prometedores. Dichos estudios carecen de resultados a largo plazo y todavía no hay estudios prospectivos randomizados controlados que puedan demostrar un real aumento de la supervivencia con los nuevos abordajes.

### 3.2.3. Numero de ganglios linfáticos analizados

Las últimas guías de la NCCN recomiendan incluir en el informe anatomopatológico el número de ganglios afectos y el número total de ganglios examinados. El cociente ganglionar (CG) entre adenopatías reseçadas/afectas que corresponde al número de ganglios positivos sobre el número de ganglios examinados debe estar reflejado en los informes. El número de ganglios positivos y el CG se consideran importantes factores pronósticos en el CP (192).

Algunos autores sostienen que dentro de los pacientes con una resección pN0, el pronóstico mejora al aumentar el número de ganglios analizados (193,194). Pawlik (195) demostró que la resección de por lo menos 15 adenopatías era un importante factor relacionado con una

correcta linfadenectomía y un aumento de la supervivencia del paciente. Para los pacientes con una resección pN1 el CG se ha demostrado como factor pronóstico independiente en estudios multivariados: un CG > 0,2 se ha asociado con una disminución de la supervivencia (68,194,195). En un reciente estudio prospectivo reciente Robinson (196) demostró que la supervivencia a los 5 años en un grupo de pacientes con CG < 0,15 era del 21,7% en comparación con el grupo control con un CG > 0,15 que era del 5,2% ( $p < 0,01$ ).

Se han estudiado también, los beneficios de una linfadenectomía radical en comparación con la estándar, sin embargo trabajos prospectivos randomizados recientes y dos metaanálisis (105,111) no han demostrado el real beneficio de la técnica en el aumento de la supervivencia de los pacientes, mientras que sí la linfadenectomía radical se ha relacionado con un aumento del tiempo quirúrgico y de la morbilidad postoperatoria.

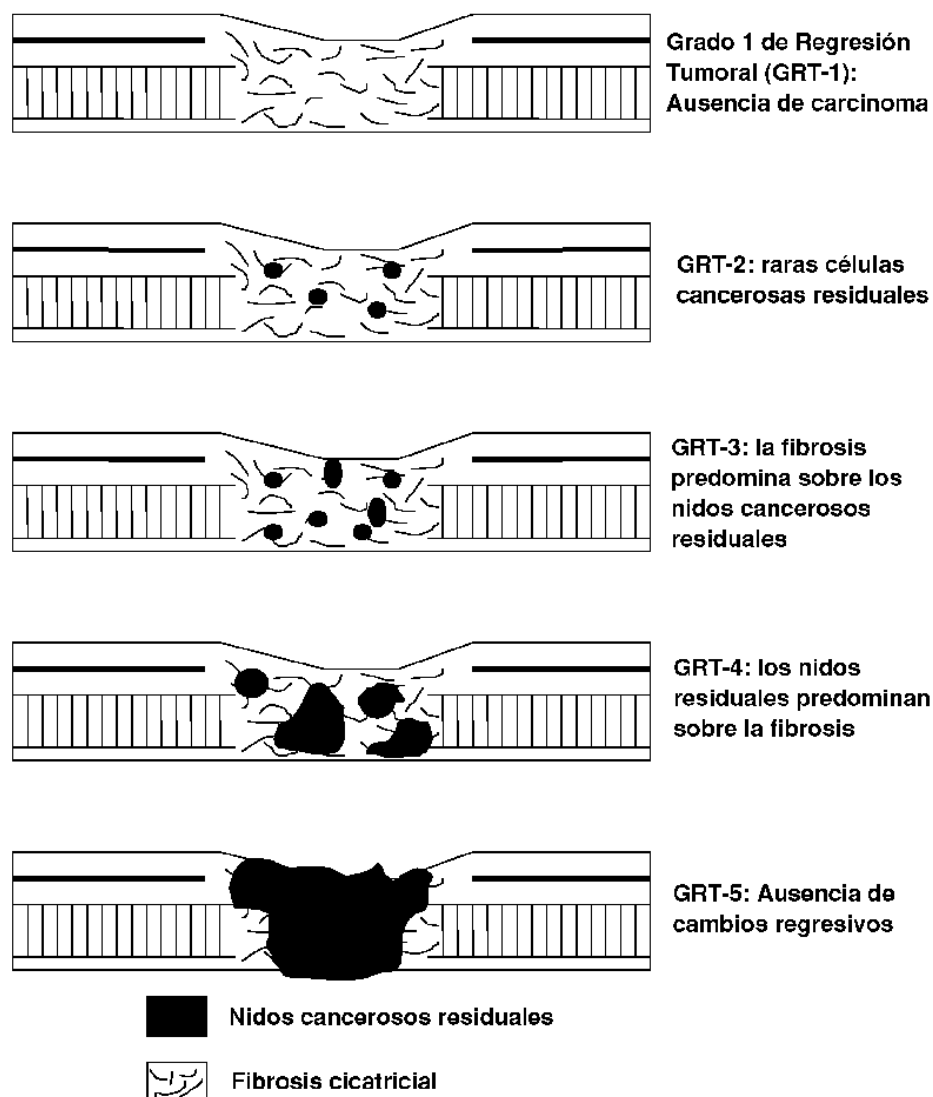
Considerando estos factores hoy en día la linfadenectomía estándar se considera el tratamiento de elección y se recomienda que el número de ganglios resecados debería estar entre 11-17 para una correcta estadificación de la pieza (68,193).

### **3.2.4. Grados de regresión tumoral**

El concepto grado de regresión tumoral clasifica los cambios histológicos que se observan en el tejido tumoral después de una terapia citotóxica: examina el porcentaje de fibrosis inducida por el tratamiento neoadyuvante en relación con el tumor residual o el porcentaje de tumor residual con el tumor previo. Los dos sistemas más utilizados para los tumores del tracto gastrointestinal superior son la clasificación de Mandard (197) y la de Becker (198) (Fig. 26).

La clasificación de Mandard, descrita por primera vez en 1993, se utilizó al principio para valorar la respuesta del carcinoma escamoso de esófago a QRT neoadyuvante, sucesivamente se aplicó a todos los tumores del tracto gastrointestinal. Evalúa el grado de fibrosis en relación con el tumor residual.





**Fig. 26.** Grados de Regresión Tumoral según Mandard.

La clasificación de Becker, descrita en 2003, fue utilizada al principio para valorar la respuesta del carcinoma gástrico avanzado a la neoadyuvancia con cisplatino: evalúa el porcentaje de tumor residual en relación con el lecho tumoral primario macroscópicamente identificable (Tabla 7).

**Tabla 7.** Grados de regresión tumoral según Becker.

Grado regresión	Descripción
1a	No tumor residual en relación con el lecho tumoral
1b	<10% tumor residual en relación con el lecho tumoral
2	10-50% tumor residual en relación con el lecho tumoral
3	>50% tumor residual en relación con el lecho tumoral

No todos los tumores presentan el mismo grado de regresión en respuesta a la neoadyuvancia. Se ha visto en distintos estudios que un elevado grado de regresión tumoral se asocia con un mejor pronóstico del paciente (199, 200). Las principales limitaciones de estos sistemas de clasificación son la variabilidad intraindividual a la hora de clasificar las lesiones, sobre todos en los casos borderline.

### 3.3. Informe patológico homogéneo del cáncer de páncreas

Como explicado anteriormente, los CP continúan siendo actualmente los tumores digestivos con peor pronóstico. No hay supervivencia al año del diagnóstico en los pacientes no intervenidos y la cirugía es el único tratamiento con cifras de supervivencia a 5 años, tras la resección quirúrgica, que oscilan entre el 5-20% (49,54,121). Siempre ha sido sorprendente, en relación con esta enfermedad y a diferencia de otros tipos de tumores digestivos, que resecciones aparentemente oncológicas, con tasas de R0 del 70-75%, no se traduzcan en una mayor supervivencia que las resecciones R1 (166,201,202). La evaluación histológica de los márgenes de resección de resección en las piezas de DPC ha sido un tema poco investigado durante años por las controversias existentes sobre la definición del MRC como arriba descrito y por las dificultades existentes para la manipulación y tallado de las piezas quirúrgicas por parte de los anatomopatólogos (203). La posible relación entre la afectación del MRC de resección y las bajas tasas de supervivencia en CP no se ha identificado hasta hace poco tiempo y nadie cuestionaba las altas tasas de resecciones R0, ya que se aceptaba que el manejo, tallado y examen de las piezas quirúrgicas era adecuado.

A partir de 2006, Caroline Verbecke demuestra en sus trabajos (168,172-179) que al realizar el tallado y el estudio del espécimen quirúrgico según un PE y más cuidadoso, la tasa de R1, aumentaba significativamente. Estos trabajos empezaron a cuestionar el estudio anatómo-patológico realizado hasta entonces en las piezas de resección pancreática, y avalaban los hallazgos de otros grupos que por esa misma época trabajaban en esa misma línea (204).

El trabajo que realmente impactó a los diferentes grupos quirúrgicos, confirmando los hallazgos iniciales del grupo de Leeds, vino de la mano del grupo de Büchler al publicar en 2008 el artículo titulado “Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections” (205). En este trabajo, un grupo de gran reconocimiento y en el que no se puede poner en duda la calidad de la cirugía, compara 188 pacientes con CP resecado en los que la pieza no se ha evaluado de forma estandarizada, frente a un grupo de 111 pacientes en los que sí se ha hecho. Y la tasa de resecciones R1 pasa de un 14% cuando la pieza no se examina de forma protocolizada al 76% cuando sí se hace. Estos valores, que han sido confirmados posteriormente por otros grupos (Tabla 8), efectivamente ponen de manifiesto que a pesar de una depurada técnica quirúrgica y de operarse con intención radical, gran parte de estos pacientes, si la pieza se analiza convenientemente, presentarán afectación del margen de resección lo que, en principio, podría relacionarse con el mal pronóstico que presentan estos pacientes.

**Tabla 8.** Series recientes de trabajos con estudio estandarizado de las piezas de resección

<b>Tasa de R1 con estudio anatomopatológico estandarizado</b>			
<b>Autor</b>	<b>Año publicación</b>	<b>R1 antes protocolo</b>	<b>R1 con protocolo</b>
C. Verbecke (172)	2006	53%	85%
I. Espósito (205)	2008	14%	76%
J. Gaedcke (206)	2010	50%	71%
L. Sabater (207)	2014	22%	53%
F. Gebauer (208)	2015	13%	52%

Otro punto de discusión está representado por la definición del tamaño del margen adecuado para considerar una resección R0 ya que no hay estudios comparativos que apoyen las distintas definiciones. Los grupos norteamericanos siguen las guías del American Joint Commission on Cancer System (UICC) (209,210), considerando como patológicos aquellos tumores que alcanzan el margen de resección. Sin embargo los autores europeos que siguen las guías de la Royal College of Pathologists y las actuales recomendaciones de la NCCN, consideran una resección completa cuando el tumor se encuentra a más de 1 cm del MRC.

Existen actualmente dos grandes líneas de investigación relacionadas con la posibilidad de reducir el margen de resección afecto en los tumores pancreáticos. Una primera comprende las diversas posibilidades de tratamiento neoadyuvante que intenta atacar el problema administrando diferentes protocolos de QT y RT. Hay varios estudios en marcha pero todavía no se han conseguido resultados concluyentes (211-213).

La otra gran línea de investigación comprende diferentes variaciones de la técnica quirúrgica de la DPC diseñadas con intención de ampliar los MRC. Las dos técnicas que actualmente son empleadas por la mayoría de los grupos quirúrgicos son el abordaje clásico y el abordaje inicial de la arteria mesentérica superior (AMS). La técnica de la duodenopancreatectomía clásica inicia el abordaje del área pancreática, realizando la maniobra de Kocher hasta el borde lateral de la VMS y diseca el margen de resección retroperitoneal desde el ángulo de la vena porta por lo que el acceso al margen lateral de la AMS no se realiza hasta el final de la intervención, de forma dificultosa, sin llegar a visualizar su capa adventicia que queda cubierta por tejido conjuntivo retroperitoneal. Por el contrario, la técnica de la AMS aborda ésta (214) prácticamente desde el inicio de la intervención identificando su salida de la aorta justo por encima de la vena renal izquierda, lo que permite un mejor acceso a la cara lateral de la arteria para ampliar en unos milímetros el margen de sección retroperitoneal. Se han descrito en los últimos años trabajos que comparan la duodenopancreatectomía clásica, con diferentes tipos de resecciones en los que se aborda primero la AMS (190,215-218). Todos ellos padecen de graves defectos metodológicos para sacar conclusiones válidas: son todos trabajos retrospectivos, que comparan un grupo de pacientes con la nueva técnica de abordaje de la AMS frente a un grupo histórico de su serie y en ninguno se hace mención del tipo de estudio anatomopatológico, si estandarizado o no. No obstante, como conclusiones generales de estos trabajos se señala la factibilidad del abordaje de la AMS, tasas similares en cuanto a morbilidad y mortalidad, tiempo operatorio, pérdidas hemáticas, y la mayor facilidad para la identificación de anomalías vasculares arteriales y para realizar resección venosa en caso de necesidad. Otros grupos proponen

técnicas alternativas que tienen como primer objetivo la ausencia de manipulación del páncreas antes de haber aislado las posibles vías de diseminación tumoral (219-222) o describen nuevos abordajes para una resección completa del tejido linfovascular retroperitoneal (189,191,223). Nuevamente, los estudios señalan resultados prometedores pero sin aportar una válida evidencia científica para sacar conclusiones válidas. La respuesta importante que debería resultar de todos estos trabajos es si se reduce la tasa de resecciones R1 y si esta reducción tiene efecto sobre la supervivencia de los pacientes, por lo tanto, consideramos que estudios comparativos, prospectivos, randomizados y multicéntricos entre las técnicas de DPC clásica frente a los nuevos abordajes en tumores de páncreas y periampulares, resultaran de gran interés científico en este difícil campo de los tumores periampulares.

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## 1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La afectación de los márgenes de resección tras DPC es un importante factor pronóstico que influye en la recurrencia y en la supervivencia del CP. A diferencia de otros tumores, pacientes con resecciones oncológicas R0 tienen una elevada tasa de recurrencia local y baja supervivencia, similar a la de los pacientes con resecciones R1, debido probablemente a la falta de uniformidad en los estudios anatomopatológico. La aplicación de un protocolo estandarizado en las piezas de resección puede permitir determinar con exactitud el porcentaje real de resecciones R0/R1 y su relación con el pronóstico oncológico.

## 2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Comparar las tasas de afectación de los márgenes de resección circunferencial en los CP sometidos a DPC, antes y después de la instauración de un protocolo de estudio anatomopatológico estandarizado.

Objetivos secundarios:

- Comparar los resultados oncológicos de las resecciones R0 y R1 en los pacientes estudiados con un protocolo estandarizado, evaluando:
  - Supervivencia libre de enfermedad (SLE).
  - Supervivencia global (SG).
- Evaluar los factores de riesgo relacionados con la recidiva en CP tras DPC.
- Determinar los factores de riesgo relacionados con la SLE.
- Valorar los factores de riesgo relacionados con la SG.

### **III. PACIENTES Y MÉTODOS**



## **1. Diseño del estudio**

Estudio de cohortes prospectivo con un grupo control histórico de pacientes intervenidos de tumores periampulares, antes y después de la aplicación de un PE de estudio anatomopatológico de las piezas de DPC.

### **1.1. Selección de la muestra de intervención**

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos diagnosticados de tumores de cabeza de páncreas y periampulares (incluyendo tumores de la ampolla de Vater, duodenales y colangiocarcinomas distales) potencialmente resecables sometidos a DPC en la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid entre Enero 2004 y Diciembre 2014. Todos los pacientes fueron valorados de forma preoperatoria con una analítica que incluía pruebas de función hepática y marcadores tumorales y pruebas de imagen complementarias (TC, RM y/o PET/TC). La decisión de tratamiento quirúrgico y resecabilidad fue tomada en una reunión multidisciplinar del Comité de Tumores del Hospital Universitario de La Princesa.

#### **1.1.1. Criterios de inclusión**

##### **Grupo de estudio:**

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Pacientes con tumores periampulares diagnosticados en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo desde Marzo 2009 hasta Diciembre 2014.
- c) ASA I, II y III.
- d) Pacientes con tumores resecables, detectado por pruebas de imagen preoperatorias, sometidos a DPC.
- e) Estudio de la pieza resecada según un PE anatomopatológico (Anexo II).

**Grupo Control:**

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Pacientes con tumores periampulares diagnosticados en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo desde Enero 2004 hasta Febrero 2009.
- c) ASA I, II y III.
- d) Pacientes con tumores resecables, detectado por pruebas de imagen preoperatorias, sometidos a DPC.
- e) Estudio de la pieza resecada antes de la introducción de un PE anatomopatológico.

**1.1.2. Criterios de exclusión**

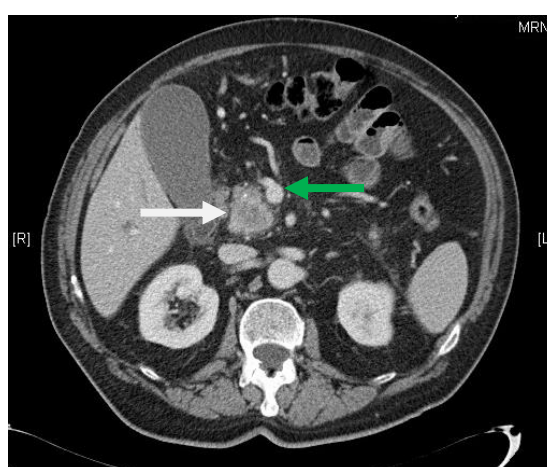
- a) Pacientes con tumores pancreáticos de cuerpo-cola.
- b) ASA IV y V.
- c) Paciente con tumores periampulares irresecables intraoperatoriamente, por metástasis o carcinomatosis peritoneal en los que no se ha realizado resección quirúrgica.
- d) Adenocarcinomas originados de neoplasia papilares mucinosas intraductales (NPMI), neoplasias quísticas mucinosas, tumores del estroma gastrointestinal (GIST) o tumores neuroendocrinos (TNE).

**2. Descripción de los procedimientos****2.1. Pruebas de imagen y otras pruebas complementarias**

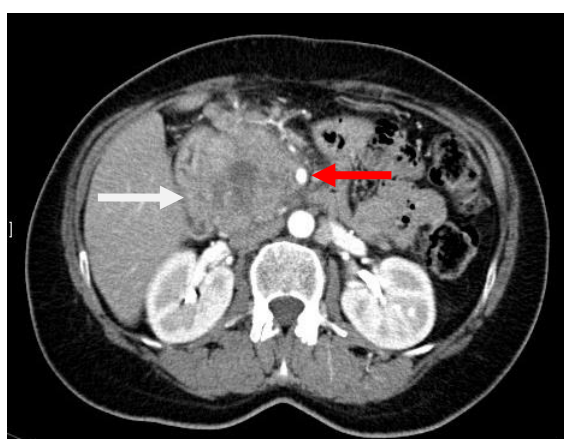
Todos los pacientes incluidos en el estudio se sometieron a una TCMC de 64 cortes (Siemens Somaton Sensation 64 ® – Siemens Healthcare © - Erlangen, Alemania) según el protocolo habitual en nuestro centro. En todos los estudios se tomaron cortes en dirección cráneo-caudal, con una distancia entre los mismos de 1-2 mm. La administración del contraste intravenoso (Iohexol – Omnipaque 300 mg I/ml ® - General Electric Healthcare © - Little Chalfont, Reino Unido) se realiza por medio de una vía venosa periférica, a unos 4 mL/s, y está sincronizada automáticamente, de forma que se puede retrasar con exactitud la toma de las imágenes desde la administración del contraste con suma precisión. La toma de

imágenes se realiza en dos fases, arterial y venosa. En la fase arterial el tiempo de retraso es de 35-50 segundos y en los realizados en fase portal de 65-80 segundos. Además del contraste intravenoso, se suele administrar agua como contraste oral.

Se consideraron como resecables aquellas lesiones en ausencia de enfermedad a distancia y con ausencia infiltración vascular (presencia de planos grasos alrededor de los vasos) o con un contacto con la VMS o VP  $\leq 180^\circ$  en ausencia de irregularidad del contorno de la vena. Se consideraron como borderline o localmente avanzados, y por lo tanto candidatos a neoadyuvancia aquellos tumores que contactar con la AMS por menos de  $180^\circ$ , con la VMS o VP por más de  $180^\circ$  o menos de  $180^\circ$  si existiera irregularidad del contorno del vaso o trombosis del mismo.



**Fig. 27.** TC abdominal: adenocarcinoma resecable en cabeza pancreática. Flecha verde: VMS. Flecha blanca: Tumoración cabeza de páncreas



**Fig. 28.** TC abdominal: adenocarcinoma de cabeza de páncreas irresecable. Flecha roja: AMS. Flecha blanca: Tumoración en cabeza de páncreas.

En caso de dudas diagnósticas, para mejor evaluar la resecabilidad de la tumoración se realizaron una RM o una Ecoendoscopia.

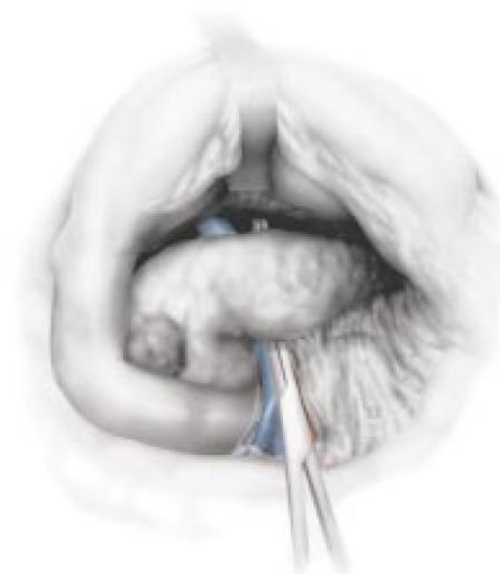
Asimismo, en los pacientes que presentaban una elevación de los valores de bilirrubina por encima de 12 mg/dL y que no podían ser intervenidos en menos de 10 días se colocó una prótesis biliar. El abordaje inicial fue por CPRE, o si esto no era posible se recurrió a un abordaje percutáneo (PCT).

No se ha realizado PAAF de forma rutinaria cuando los tumores eran resecables, en caso de tumores borderline, se indicaba previa a la neoadyuvancia.

## **2.2. Procedimientos Quirúrgicos**

Todos los pacientes fueron sometidos a DPC. La intervención comenzó con una incisión subcostal bilateral. A continuación, se realiza la exploración inicial con intención de valorar la resecabilidad del tumor. Una vez confirmado que no haya enfermedad a distancia se realiza una amplia maniobra de Kocher. Se remiten para estudio intraoperatorio las adenopatías inter-aortocavas. Se continua la disección retropancreática hasta identificar la VMS por debajo del cuello del páncreas, liberando la parte inferior del páncreas.

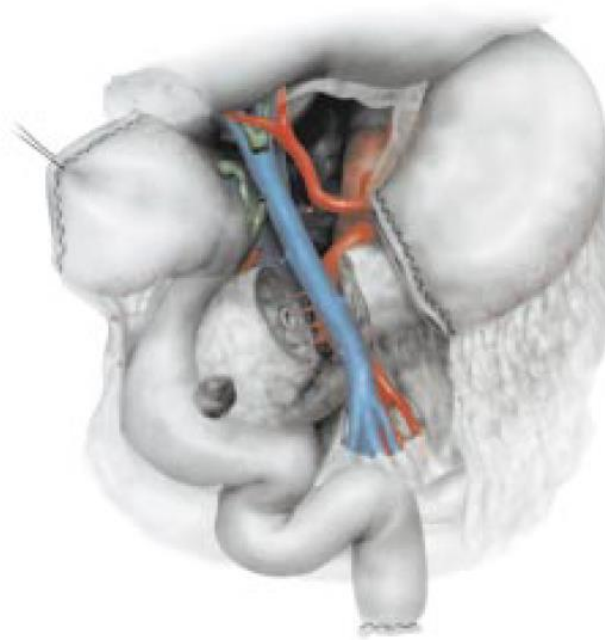
Tras esta maniobra, se pasa a continuación a la zona del ligamento hepatoduodenal y a la vesícula biliar, disecando la arteria hepática propia hasta identificar la arteria gastroduodenal que se secciona. Posteriormente se continua la linfadenectomía sobre la arteria hepática común. La vía biliar se secciona a nivel del conducto hepático común y se diseca la vena porta extirpando todo el tejido linfograso circunferencialmente. Se llega así a la entrada de la vena porta en el páncreas en su parte superior, comprobando la ausencia de infiltración del eje mesentérico-portal (Fig. 29).



**Fig. 29.** Disección del plano de separación por detrás del cuello del páncreas del páncreas.

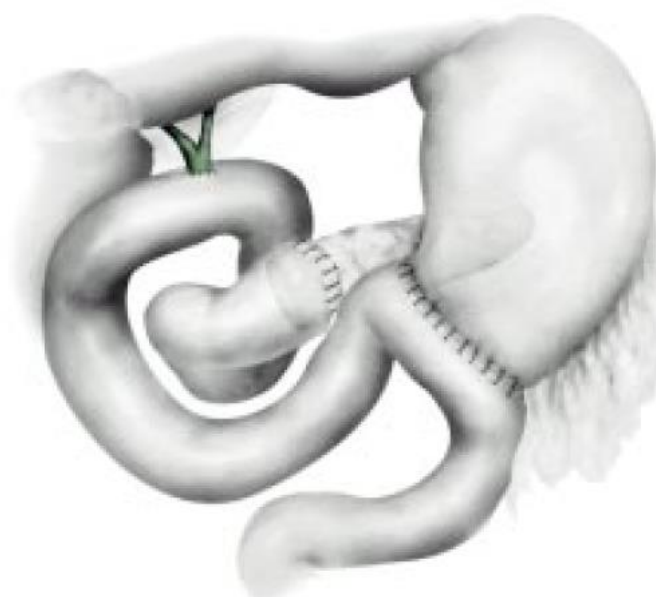
Tomada de (84)

A continuación se secciona el estómago a nivel del antro o del duodeno según se decide si hacer o no preservación pilórica. Tras estos pasos se realiza la apertura del ángulo de Treitz, la sección del yeyuno a unos 10-15 cm del mismo y el descruzamiento aorto-mesentérico. Se completa la disección de la cara anterior del eje mesentérico portal por debajo del cuello del páncreas y se secciona el páncreas a nivel del cuello a la izquierda de la VMS. En este momento se envía un rodete del páncreas distal para estudio intraoperatorio del margen pancreático de resección. Después, se disecan y seccionan los pequeños vasos que van desde el eje mesentérico-portal hacia la cabeza del páncreas. Se finaliza la exéresis de la pieza quirúrgica seccionando el borde medial y retroperitoneal sobre la pared lateral derecha de la AMS (Fig. 30).



**Fig. 30.** Disección de adherencias entre el páncreas y la VMS, hasta completar la resección de la pieza de DPC. Tomada de (84)

La reconstrucción gastrointestinal se realiza según el montaje de Child (Fig. 31), mediante pancreatoyeyunostomía terminolateral con tutor perdido, (terminoterminal en caso de páncreas blando y ducto de pequeño tamaño), hepaticoyeyunostomía terminolateral y anastomosis gastroyeyunal o duodenoyeyunal, dependiendo de si se ha preservado el píloro o no. Se colocan 2 drenajes tipo Blake® (Johnson & Johnson) del número 19, uno en la región adyacente a la anastomosis pancreática que salga por el lado izquierdo del paciente y otro en la proximidad de la anastomosis hepática, que salga por el lado derecho del paciente.



**Fig. 31.** Reconstrucción según Child tras DPC sin preservación pilórica. Tomada de (84)

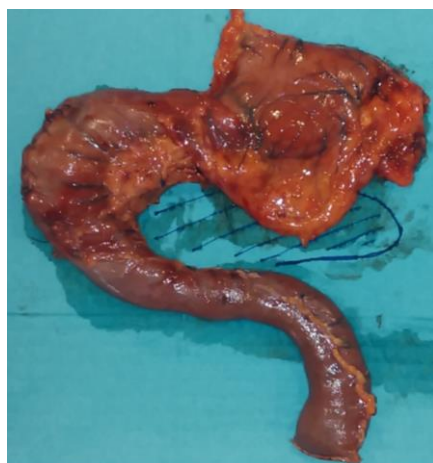
## 2.3. Estudio Anatómo-Patológico

Las piezas de DPC fueron estudiadas según el PE desarrollado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de La Princesa a partir del protocolo descrito por el grupo de Verbeke (168) que consiste en la tinción multicolor de los márgenes de resección circunferencial pancreáticos. El estudio histológico consta de una parte de examen macroscópico y otra microscópica que permiten ir rellenando todos los ítems de la hoja del informe que se incluye como Anexo II.

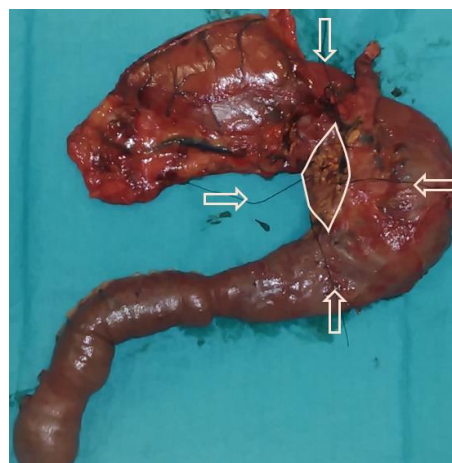
### Examen macroscópico:

#### a) Proceso y Tallado

- 1) Marcaje en fresco del margen retroperitoneal con 4 hilos de suturas, apertura del duodeno y fijación durante 24-48 h en formol al 10 % (Fig. 32a-c).



**Fig. 32a.** Espécimen quirúrgico tras duodenopancreatectomía.



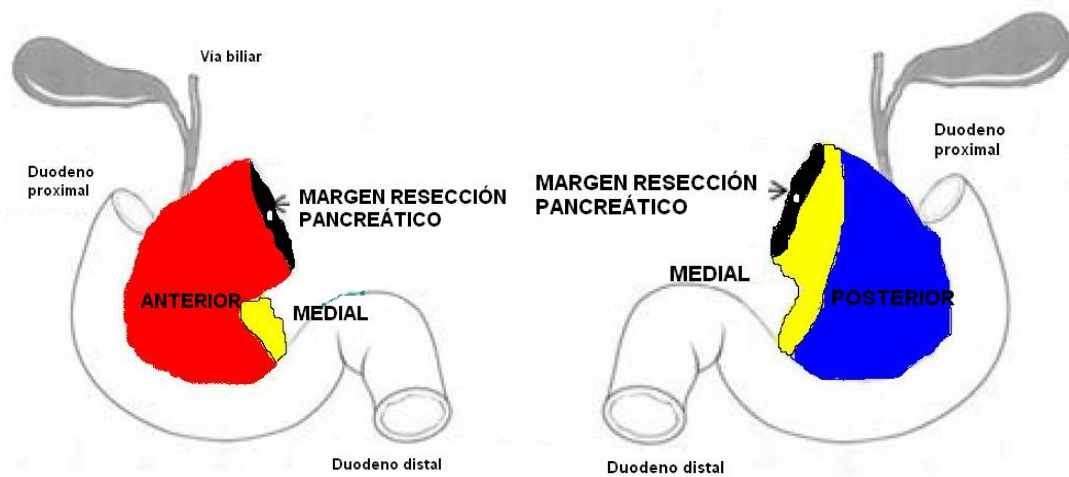
**Fig. 32b.** Se evidencia margen retropancreático (área blanca) marcada por cuatro hilos de suturas (flechas blancas).



**Fig. 32c.** Espécimen quirúrgico tras apertura del duodeno.

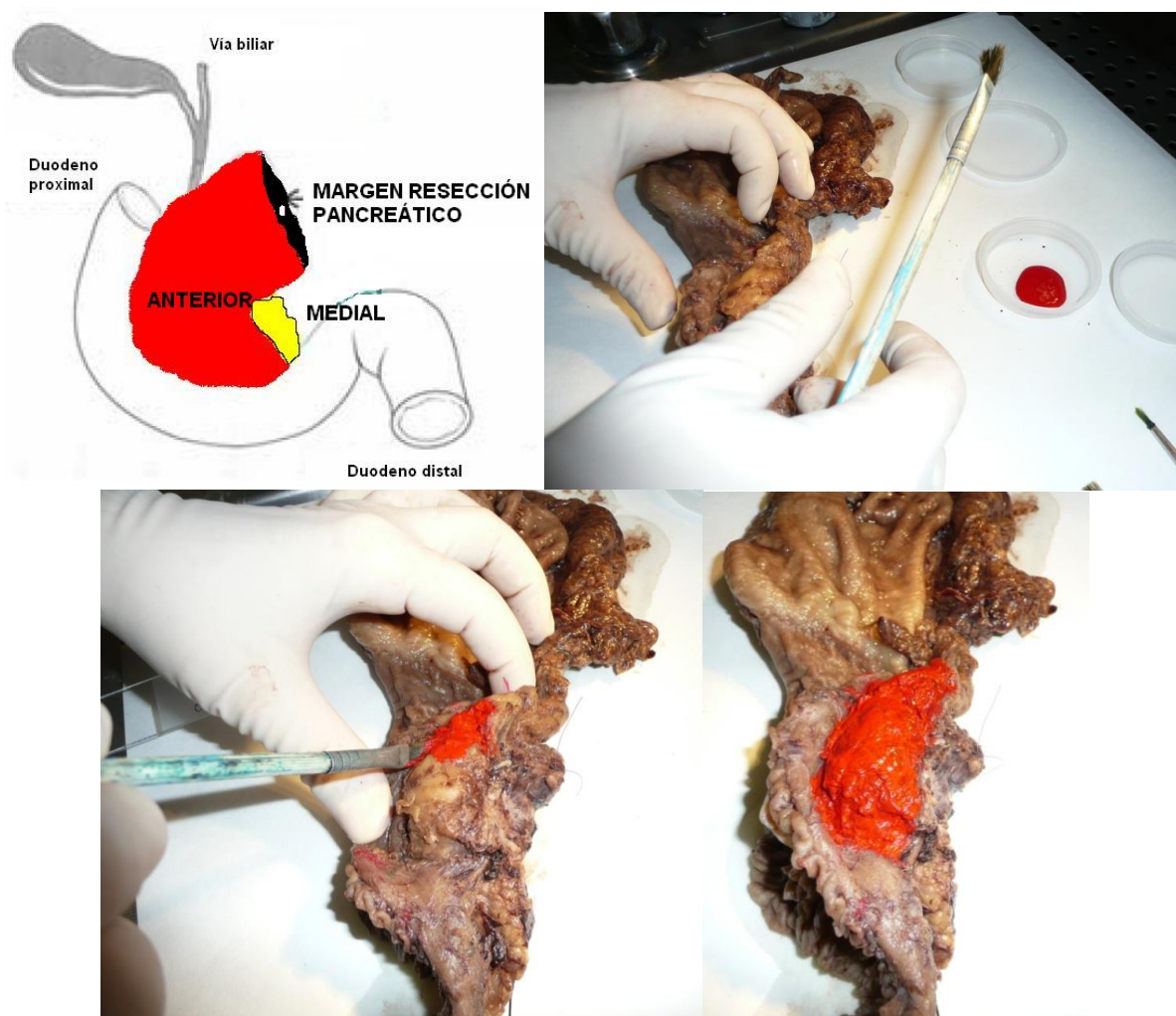


- 2) Marcaje multicolor de los márgenes de resección según un código de colores (Fig. 33).



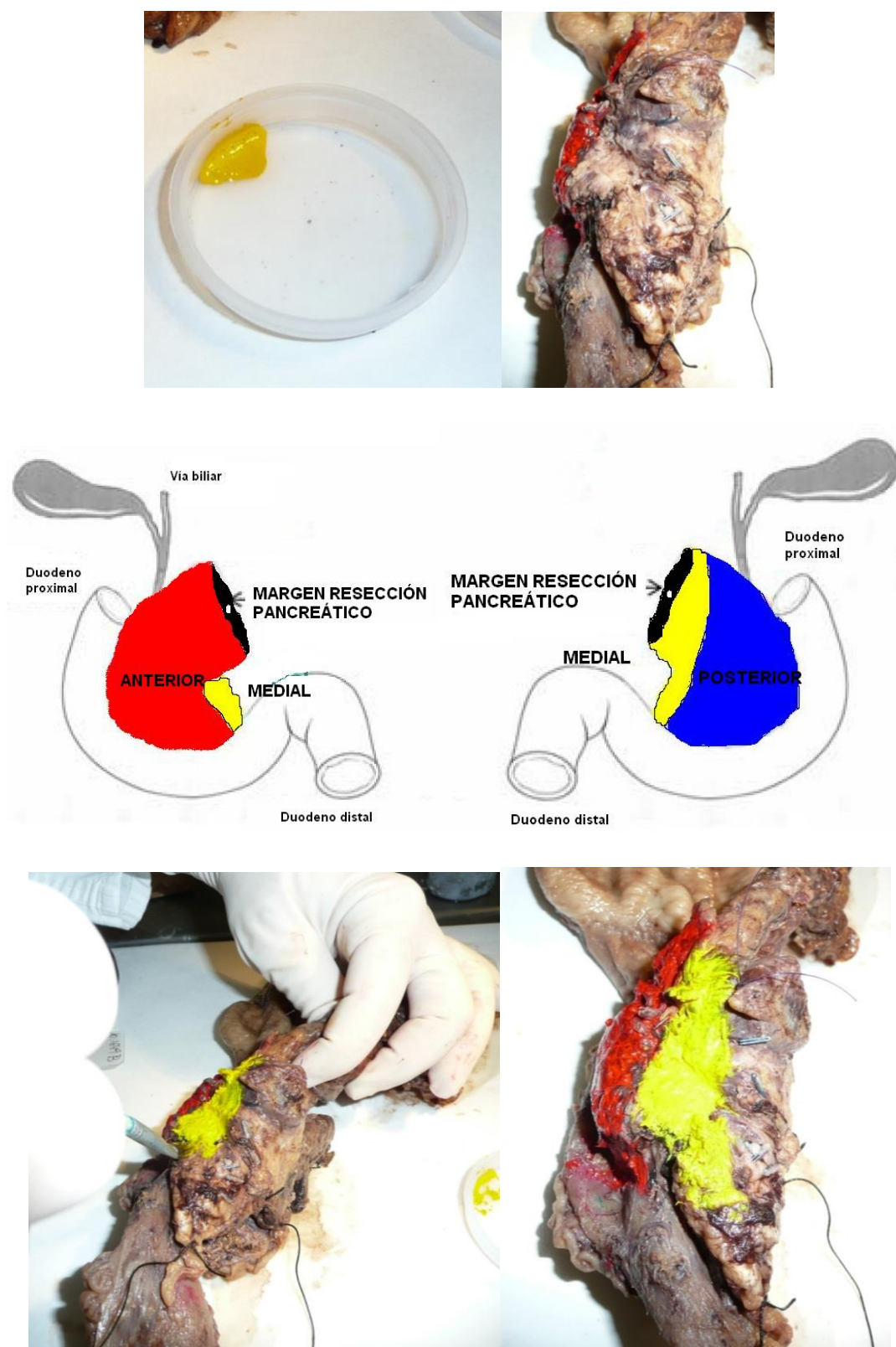
**Fig. 33.** Marcaje multicolor.

2.a) MR anterior en rojo (Fig. 34).



**Fig. 34.** Marcaje en rojo del margen anterior.

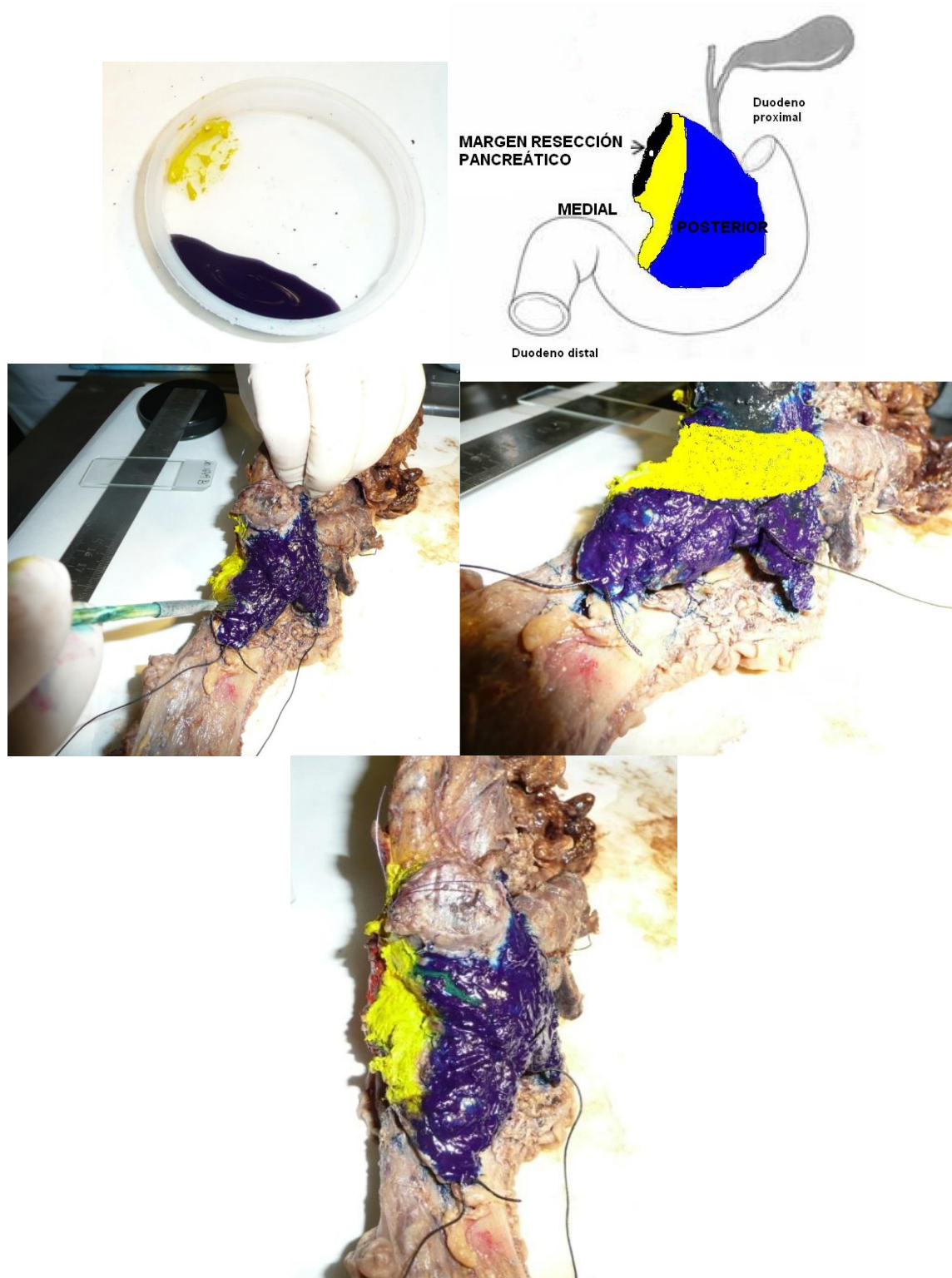
2.b) MR pancreático medial en amarillo. Este margen tiene una forma de surco de diferente anchura y profundidad y corresponde al surco de la VMS (Fig. 35).



**Fig. 35.** Marcaje en amarillo del margen medial.



2.c) MR pancreático posterior en azul. Este margen de sección corresponde a la grasa peripancreática por detrás de la cabeza pancreática y lateral a los vasos mesentéricos (Fig. 36).

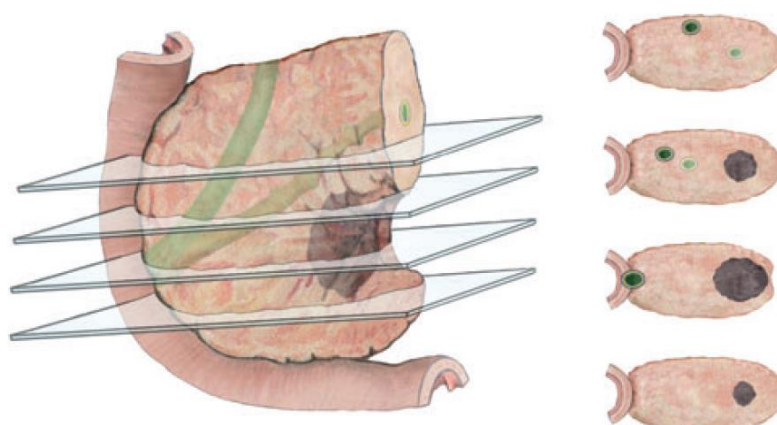


**Fig. 36.** Marcaje en azul del margen posterior.

2.d) Borde de sección pancreático en negro.

3. Toma de muestras de los márgenes de transección (páncreas, vía biliar, estómago/duodeno y yeyuno).

4. Sección del espécimen en un plano perpendicular al eje duodenal. Se efectúan cortes seriados de la pieza en sentido cráneo caudal y perpendicular al eje duodenal longitudinal con el fin de evaluar el tamaño del tumor en 3 dimensiones, la relación con las estructuras anatómicas y su relación con los MRC (Fig. 34).



**Fig. 37.** Técnica de tallado según un plano axial.

## 5. Identificación del tumor y de sus características:

- Tamaño
- Consistencia (sólido, quístico, polipoide)
- Grado de extensión y relaciones con las estructuras anatómicas y los distintos márgenes: MRC posterior, MRC medial, MRC anterior, pancreático, biliar (Fig. 35).



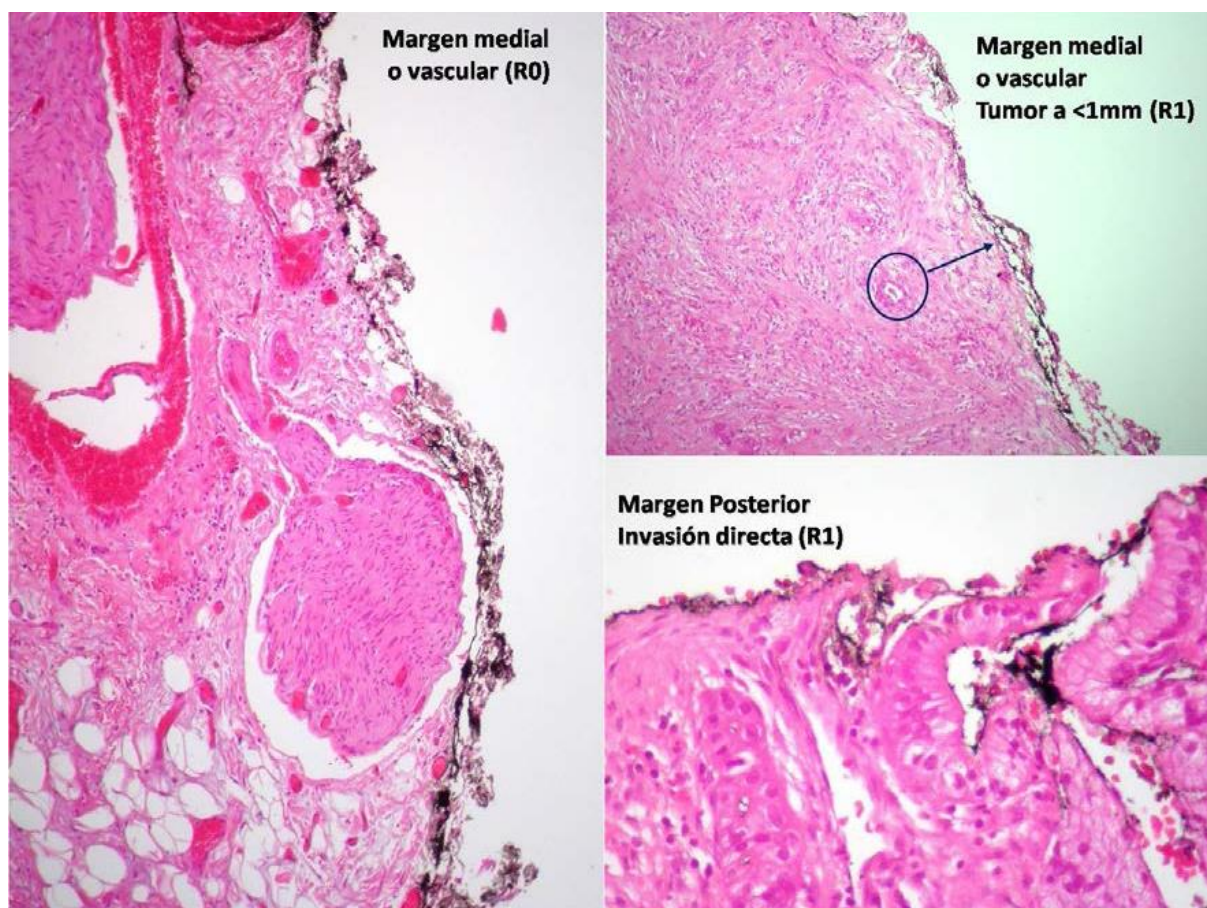
**Fig. 38.** Estudio macroscópico del margen de resección y sus relaciones con la tumoración.

## 6. Identificación y disección de ganglios linfáticos.



## Examen microscópico

1. Identificación del subtipo de CP.
2. Grado de diferenciación.
3. Clasificación pTNM (ver Anexo I).
4. Invasión angiolinfática y perineural.
5. Número de ganglios linfáticos.
6. Número de ganglios linfáticos positivos y CG.
7. Lesiones asociadas (preneoplásicas).
8. Identificación del estado R de los distintos márgenes. Se definió R1 como la presencia de tumor dentro de 1 mm del margen de resección y R0 cuando la distancia entre el tumor y el MRC era mayor de 1 mm (Fig. 36).



**Fig. 39.** Examen microscópico. Ejemplos de R0 y R1 directo e indirecto

### 3. Tamaño de la muestra

Se ha calculado con el programa G\*Power 3.1. Según los estudios recientes que se han indicado anteriormente (172,175,205-207,224-227), la afectación del margen retroperitoneal en los estudios con análisis estandarizado de la pieza quirúrgica alcanza cifras del orden del 50-70%. Sobre estas consideraciones, estimaremos que para que el aumento de la afectación del margen circunferencial sea clínicamente relevante debería aumentar desde el 20% que sabemos que se identifica con el abordaje clásico, al 50% con el estudio estandarizado. Para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula  $H_0: \pi_1 = \pi_2$  mediante la prueba exacta de Fisher con un contraste bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es 5% y asumiendo que la proporción en el grupo de referencia es del 20%, la proporción en el grupo experimental es del 50% será necesario incluir 44 unidades en el grupo de referencia y 44 unidades en el grupo experimental, totalizando 88 unidades experimentales en el estudio.

### 4. Variables del estudio

Los parámetros a recoger para este estudio se incluyeron en una base de datos diseñada para este fin a través de una hoja de recogida, como se muestra en el Anexo III. Se recogieron las siguientes variables:

#### 4.1. Variables Demográficas

- Edad y sexo
- Índice de masa corporal (IMC)
- Comorbilidades: ser fumador o bebedor, DM de reciente comienzo, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, antecedentes de pancreatitis aguda o crónica previa y valoración del riesgo quirúrgico (ASA).



## 4.2. Variables Preoperatorias

- Síntomas: ictericia, dolor abdominal, vómitos, pérdida de peso superior a 5 Kg en los meses previos al diagnóstico.
- Datos analíticos preoperatorios: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, bilirrubina total, directa, aspartato-aminotransferasa (GOT/AST), alanino-aminotransferasa (GPT/ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), creatinina, urea, albúmina, prealbúmina, niveles de CA19.9 y de CEA.
- Valores del cociente neutrófilos-linfocitos (NL) y porcentaje de pacientes con un NL > 5 (NL5); cociente plaquetas-linfocitos (PL) y porcentaje de pacientes con un PL > 150 (PL150).
- Hallazgos radiológicos en la TC: existencia de masa pancreática y su tamaño, presencia de adenopatías radiológicamente significativas, dilatación del conducto pancreático, afectación de VMS o VP (no afectación, afectación <180° o >180°) y en longitud (no, <2 cm y >2 cm), afectación arterial (evaluamos la existencia de plano graso de separación entre el tumor y la AMS o TC, o bien si la masa contacta con dichas arterias en un punto o las engloba circunferencialmente).
- Realización de RM, ecoendoscopia y CPRE preoperatorias.
- Colocación de prótesis, abordaje y tipo.

## 4.3. Variables de la Cirugía

Se recogieron las siguientes variables:

- Resecabilidad.
- Resección vascular y/o de otros órganos (tipo de resección vascular y de reconstrucción).
- Consistencia del páncreas (duro, intermedio, blando).
- Diámetro del conducto de Wirsung (dilatado o > 3 mm y normal o ≤ 3 mm).
- Tipo de anastomosis pancreaticoyeyunal (término-terminal o término-lateral).
- Tiempo quirúrgico.
- Pérdidas hemáticas intraoperatorias y transfusiones durante la cirugía.

## 4.4. Variables Anatomopatológicas

Analizamos los datos obtenidos del estudio anatomopatológico de las piezas tras la resección quirúrgica. Estudiamos los siguientes:

- Tamaño y origen del tumor.
- Grado de diferenciación:
  - Grado X: No puede valorarse.
  - Grado 1: Bien diferenciado (más del 95% del tumor forma glándulas).
  - Grado 2: Moderadamente diferenciado (50-95% del tumor forma glándulas).
  - Grado 3: Pobremente diferenciado (menos del 50% del tumor forma glándulas).
  - Grado 4: Indiferenciado (menos del 5% del tumor forma glándulas).
- Número de ganglios aislados, número de ganglios positivos y cociente ganglionar (CG) definido como la ratio entre el número de ganglios positivos y ganglios aislados. Asimismo se recoge el porcentaje de pacientes con un CG > 15% (CG15).
- Estadificación. La estadificación del tumor se realizó mediante la clasificación TNM 2010 (209) (Anexo I)
- Existencia de invasión vascular, linfática, neural o de órganos vecinos.
- Estado del margen de resección circunferencial (MRC) (positivo = MRCp y negativo = MRCn) y de cada margen en particular:
  - MP: margen posterior
  - MM: margen medial
  - MA: margen anterior
  - MT: margen de transección
  - MB: margen biliar
  - MD: Margen duodenal
- Radicalidad de la resección, definida como Rx si el tumor residual no es evaluable, R0 sin tumor residual y R1 tumor residual microscópico.

## 4.5. Variables Postoperatorias

- Niveles de amilasa en los drenajes al tercer y quinto día postoperatorio.
- Complicaciones postoperatorias: la gravedad de las complicaciones se realizó mediante la clasificación de Dindo-Clavien (113) (Anexo IV).

Las definiciones de las complicaciones y su gravedad se muestran a continuación:

- *Fístula pancreática*: Para la definición de fístula pancreática se ha adoptado la definición del International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS), que la define como cualquier cantidad mensurable de líquido procedente de un drenaje colocado durante la operación o percutáneamente, con un contenido de amilasas superior a tres veces el valor plasmático (115) (Anexo V).
- *Fístula biliar*: Persistencia de líquido biliar por el drenaje durante más de 5 días con bilirrubina superior a la plasmática con o sin confirmación por fistulografía.
- *Fístula gastro o duodeno-yeyunal*: Persistencia de fuga de la anastomosis gástrica o duodenal durante más de 5 días, con o sin confirmación por estudio con azul de metileno.
- *Colección intraabdominal*: Colección de más de 5 cm diagnosticada por TC o ecografía con o sin clínica acompañante.
- *Hemorragia*: Definida en función del momento de aparición, la localización y el sangrado según la clasificación del ISGPS (119) (Anexo VI).
- *Retraso en el vaciamiento gástrico (RVG)*: La definición utilizada es la consensuada por el ISGPS (120) que establece la existencia de RVG cuando se necesita sonda nasogástrica durante más de 3 días o se coloca a partir del tercer día postoperatorio, así como la intolerancia a la dieta oral al terminar la primera semana postoperatoria (Anexo VII).

La morbilidad postoperatoria se analizó durante los primeros 30 días tras la operación. Se valoró también si el paciente requirió o no reintervención, así como el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad a los 30 días.

Se describió la administración de tratamiento adyuvante post-operatorio.

El seguimiento a largo plazo se realizó según el protocolo de seguimiento habitual con visitas, analítica con marcador CA19.9 y TC cada 3 meses los primeros 2 años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años. Se identificaron la tasa de recidiva (local y sistémica), la SLE, la SM y la SG a 1, 3 y 5 años.

## 5. Análisis estadístico

Los datos fueron introducidos en una base de datos y el análisis de los mismos se realizó con el programa de datos estadístico IBM SPSS 21<sup>a</sup> ed.®, así como otras variables relacionadas con la cirugía y postoperatorio de cada paciente (Anexo III - Hoja de recogida de datos).

Para las variables cuantitativas el supuesto de normalidad se puso a prueba mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff ( $p > 0,05$ ).

### 5.1. Estadística Descriptiva

Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron resumidas como media y desviación típica. En aquellas variables que no seguían una distribución gaussiana se utilizó la mediana en lugar de la media como medida de tendencia central y el rango intercuartílico como medida de dispersión. Las variables cualitativas fueron resumidas como número de casos y el porcentaje.

### 5.2. Estadística Analítica

En el caso de comparar 2 variables categóricas, se utilizó la prueba exacta de Fisher para tablas de 2X2 y el test de  $\chi^2$  para tabla de mayores dimensiones. La posible relación entre variables cuantitativas se estudió por medio del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman dependiendo del cumplimiento del supuesto de normalidad.

La comparación entre grupos independientes se realizó por medio de la prueba de t de Student para muestras independientes (comparación de 2 medias) cuando las variables cuantitativas seguían una distribución normal. En caso de no cumplirse el supuesto de normalidad, se empleó el test de Mann-Whitney para comparar 2 medias.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el análisis de Kaplan-Mayer. Para la comparación entre grupos se utilizó el estadístico Long-Rank. Se presentan gráficamente las funciones de supervivencia para los grupos comparados y las medianas de supervivencia con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se construyeron modelos de regresión logística multivariados utilizando como variable dependiente dicotómica el desarrollo o no de recidivas. Se utilizaron como variables independientes todas aquellas que alcanzaron un valor  $p < 0,1$  en un análisis bivariado, excluyendo variables redundantes con un mismo significado clínico independientemente de que alcanzasen o no significación estadística. En los modelos multivariados se utilizaron tanto el método de introducción forzada de variables como la selección por pasos con probabilidades de entrada y salida 0,05 y 0,10, respectivamente. En las tablas se presentan los resultados obtenidos con la introducción forzada y en el último paso con la selección por pasos, ofreciendo las Odd Ratio (OR) y sus IC del 95%.

Se desarrollaron también modelos de Cox para comparar entre grupos el número de desenlaces por unidad de tiempo. Como estadístico de riesgo se calculó el Hazard Ratio (HR) y sus IC del 95%.

Se consideraron como significativos valores de  $P < 0,05$ .

## 6. Aspectos éticos y legales

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008) así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales y a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Todos los investigadores aceptan las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

El proyecto de tesis fue sometido a la evaluación del CEIC del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, siendo aceptado y aprobada su realización. Cualquier dato requerido por el protocolo puede estar sujeto a auditorías por organizaciones independientes y/o autoridades competentes, pero la confidencialidad de los datos fue siempre condición indispensable, y el uso de los datos fue única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades.

### 6.1. Confidencialidad de los datos

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los datos del investigador y del estudio fueron introducidos y tratados en una base de datos, conforme a la mencionada Ley Orgánica, exclusivamente para el desarrollo del estudio. Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos el investigador y su director, el CEIC, las autoridades sanitarias pertinentes y los responsables del análisis de los mismos. El contenido de las hojas de recogida de datos, así como la base de datos donde se registró la información, fueron codificados y protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, fueron considerados estrictamente confidenciales, no siendo revelados a terceros excepto a los especificados en el párrafo anterior.

## **6.2. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico**

Teniendo en cuenta que el proyecto planteado tiene un diseño de tipo observacional, no se aplica ningún tipo de intervención, ya sea diagnóstica o terapéutica fuera de la realizada dentro de la práctica clínica habitual. Se trata de la recogida de datos de la historia clínica de pacientes seleccionados en los que ya está asignada, por práctica habitual de la medicina, una estrategia terapéutica concreta, no existiendo, por lo tanto, ninguna posibilidad de interferencia con los hábitos de prescripción del médico.



## **IV.- RESULTADOS**

## 1. Estudio descriptivo

El estudio incluye 109 pacientes sometidos a DPC, por tumores malignos periampulares durante los años 2004-2014. De ellos, 63 (57,7%) estaban representados por adenocarcinomas pancreáticos (CP), 27 (24,7%) por tumores de la ampolla de Vater (CAmp), 15 (13,7%) por colangiocarcinomas (CC) y 4 por carcinomas duodenales (3,6%).

Considerando en su conjunto el grupo de tumores periampulares, 69 (63,3%) fueron varones y 40 (36,7%) mujeres con una edad media de  $65,84 \pm 10,97$  años. El IMC medio fue de  $27,08 \pm 5,22$ ; 37 (33,9%) eran fumadores, 25 (22,9%) bebedores; y 33 (30,3%) presentaban DM de reciente comienzo. Dentro de los síntomas clínicos 85 pacientes (78,0%) presentaron ictericia (Tabla 9).

**Tabla 9.** Variables demográficas y clínicas de pacientes con tumores periampulares.

Tumores periampulares										
Variables demográficas y clínicas	Totales		CP		CAmp		CC		CD	
	N = 109		N = 63		N = 27		N = 15		N = 4	
Edad	65,84	$\pm 10,97$	67,88	$\pm 10,48$	63,3	$\pm 11,0$	71,0	60,0 – 73,0	64,0	58,0 – 69,0
Sexo										
Varones	69	63,3%	36	57,1%	19	70,4%	11	73,3%	3	75%
Mujeres	40	36,7%	27	43,9%	8	29,6%	4	26,7%	1	25%
IMC	27,08	$\pm 5,22$	26,66	$\pm 4,86$	26,91	$\pm 3,00$	27,68	22,05 – 29,76	29,7	23,2 – 32,5
Fumador	37	33,9%	26	41,3%	6	22,2%	5	33,3%	0	0%
Bebedor	23	21,1%	16	25,4%	4	14,8%	2	13,3%	1	25%
HTA	57	52,3%	33	52,4%	10	37,0%	12	80,0%	2	50%
DM	33	30,3%	16	25,4%	8	29,6%	7	46,7%	2	50%
Dislipemia	29	26,6%	16	25,4%	8	29,6%	3	20,0%	2	50%
Pancreatitis previa	3	2,8%	1	1,6%	1	3,7%	1	6,7%	0	0%
Signos y síntomas										
Ictericia	85	78,0%	54	85,7%	21	77,8%	10	66,7%	0	0%
Dolor	23	21,1%	15	23,8%	4	14,8%	3	20,0%	1	25%
Pérdida de peso > 5kg	35	32,1%	24	38,0%	8	39,6%	3	20,0%	0	0%
Vómitos	13	11,9%	4	6,3%	4	14,8%	5	33,3%	0	0%

CP: Cáncer de Páncreas. CAmp: Tumores ampolla de Vater. CC: Colangiocarcinomas. CD: Cáncer duodenal. IMC: Índice de Masa Corporal. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus.

En la tabla 10 se muestran los valores de las variables analíticas preoperatorias. El CA19.9 presentó una mediana de 72,11 U/mL (20,3 – 531,9 U/mL), en cuanto a los valores de CEA la mediana fue de 2,97 U/mL (2,10 – 4,27 U/mL). El valor medio de la bilirrubina fue de  $6,04 \pm 6,06$ , la albúmina  $3,59 \pm 1,95$ , la prealbúmina  $17,42 \pm 3,84$ ; 18 pacientes (16,5%) presentaron un NL5 de 18 (16,5%) y un PL150 de 16 (14,7%).

**Tabla 10.** Variables analíticas preoperatorias de pacientes con tumores periampulares.

Tumores periampulares										
Variables analíticas preoperatorias	Totales		CP		CAmp		CC		CD	
	N = 109		N = 63		N = 27		N = 15		N = 4	
CA19.9 (U/mL)	72,11	20,3 – 531,9	101,17	24,47 – 859,0	35,64	23,60 – 99,63	90,67	5,92 – 346,85	9,53	3,02 – 1,45
CEA (U/mL)	2,97	2,10 – 4,27	3,15	2,10 – 7,33	3,14	1,52 – 3,96	2,47	1,89 – 3,14	2,87	0,57 – 2,87
<b>Hemograma</b>										
Hemoglobina (gr/dL)	12,51	$\pm$ 1,47	12,80	$\pm$ 1,26	11,68	$\pm$ 1,89	12,20	11,40 – 13,95	12,40	11,00 – 12,90
Leucocitos (miles/ mm <sup>3</sup> )	7.092	$\pm$ 1.870	7.170	$\pm$ 1.842	6.896	$\pm$ 1.952	6.980	5.005 – 8735	7.720	6.520 – 8.720
Neutrófilos (miles/ mm <sup>3</sup> )	5.286	$\pm$ 6771	4.733	$\pm$ 1.639	8.093	$\pm$ 14.728	3.320	2.305 – 5310	3.910	3.810 – 4.110
Linfocitos (miles/ mm <sup>3</sup> )	1.796	$\pm$ 951	1.565	$\pm$ 681	2.134	$\pm$ 1.182	1.730	1.175 – 3045	1.850	1.630 – 1.930
Plaquetas (miles/ mm <sup>3</sup> )	275.031	$\pm$ 88.183	264.076	$\pm$ 81.218	282.076	$\pm$ 114.003	265.000	221.500 – 347.500	333.000	267.000 – 333.000

<b>Perfil hepático</b>										
Bilirrubina Total (mg/dL)	6,04	± 6,06	7,55	± 6,27	16,03	± 6,35	2,04	0,38 – 2,41	0,53	0,10 – 0,53
Bilirrubina Directa (mg/dL)	5,24	± 5,09	7,28	± 3,99	14,94	± 7,42	2,01	2,01 – 2,01	0,41	0,05 – 0,41
GOT (U/L)	93,41	± 189,42	99,90	± 143,72	100,38	± 77,09	36,00	23,50 – 123,00	19,00	18,00 – 21,00
GPT (U/L)	141,83	± 601,52	151,21	± 214,14	120,08	± 105,14	132,00	33,50 – 179,00	15,00	13,00 – 33,00
GGT (U/L)	479,30	± 383,27	444,73	± 554,24	602,85	± 747,96	327,00	169,50 – 795,00	57,00	17,00 – 61,00
FA (U/L)	369,16	± 220,20	326,08	± 349,85	463,67	± 321,59	225,00	170,50 – 769,500	59,00	20,00 – 65,00
<b>Función renal</b>										
Creatinina (mg/dL)	0,80	± 13,09	0,80	± 0,21	0,79	± 0,20	0,75	0,66 – 0,81	1,01	1,00 – 1,11
Urea (mg/dL)	35,06	± 1,56	34,19	± 13,73	34,53	± 13,49	36,11	30,00 – 42,00	43,00	29,00 – 52,00
<b>Perfil nutricional</b>										
Albúmina (g/dL)	3,59	± 1,95	3,50	± 0,47	3,62	± 0,43	3,80	3,40 – 4,10	4,20	3,60 – 4,40
Prealbúmina (mg/dL)	17,42	± 3,84	16,99	± 6,23	16,43	± 4,86	19,50	18,0 – 19,50	28,00	22,00 – 31,00
NL5	18	16,5%	11	17,4%	2	7,4%	3	20%	2	50%
PL150	16	14,7%	10	15,9%	4	14,8%	2	13,3%	0	0%

CP: Cáncer de Páncreas. CAmp: Tumores ampolla de Vater. CC: Colangiocarcinomas. CD: Cáncer duodenal. GOT: Aspartato-aminotransferasa. GPT: Alanino-aminotransferasa. GGT:Gamma glutamil transpeptidasa. NL5: Cociente neutrófilos linfocitos > 5. PL150: Cociente plaquetas-linfocitos > 150.

Cuando el tumor fue visible en la TC, el tamaño mediano del fue de 25,0 mm (18,0 – 25,0 mm). Se detectaron adenopatías significativas en 26 pacientes (23,9%) e infiltración venosa (probable o segura) en 24 casos (22,0%). De estos, en 20 pacientes (18,3%) se sospechaba un contacto entre el tumor y la VMS/VP menor de 180° y/o por una longitud menor de 2 cm; en dos (1,8%) la longitud era superior a los 2 cm con un contacto menor de 180° y en otros dos (1,8%) el contacto era mayor de 180° pero la longitud menor de 2 cm (Tabla 11).

En 24 sujetos (22,0%) se realizó una RM y en 34 (31,2%) una ecoendoscopia para completar el estudio preoperatorio; se llevó a cabo un PET/TC solamente en tres casos (2,8%).

Se realizó una CPRE preoperatoria en 79 sujetos (72,4%). Se colocó una prótesis por vía endoscópica en 59 casos (54,1%) y por vía PCT en 20 (18,3%).

**Tabla 11.** Variables radiológicas y otras pruebas/procedimientos preoperatorios de pacientes con tumores periampulares.

Tumores periampulares										
Variables radiológicas preoperatorias	Totales N (%)		CP		CAmp		CC		CD	
	N = 109		N = 63		N = 27		N = 15		N = 4	
<b>Hallazgos TC</b>										
Tamaño ( mm)	25,0	18,0 – 25,0	25,0	20,0 – 25,0	15,0	14,5 – 19,0	14,5	11,0 – 14,5	40,0	40,0 – 55,0
Adenopatías significativas	26	23,9%	20	31,7%	2	7,4%	3	20,0%	1	25%
Infiltración venosa	24	22,0%	24	38,1%	0	0%	0	0%	0	0%
VMS/VP < 180° - < 2 cm	20	18,3%	20	28,9%	0	0%	0	0%	0	0%
VMS/VP < 180° - > 2 cm	2	1,8%	2	3,1%	0	0%	0	0%	0	0%
VMS/VP > 180° - > 2 cm	2	1,8%	2	3,1%	0	0%	0	0%	0	0%
Infiltración arterial	8	7,3%	8	12,6%	0	0%	0	0%	0	0%
Tronco celíaco	1	0,9%	1	1,6%	0	0%	0	0%	0	0%
AMS < 180°	6	5,5%	6	9,5%	0	0%	0	0%	0	0%
AMS > 180°	1	0,9%	1	1,6%	0	0%	0	0%	0	0%
Infiltración órganos vecinos	3	2,8%	3	4,7%	0	0%	0	0%	0	0%
Estómago	2	1,8%	2	3,2%	0	0%	0	0%	0	0%
Colon	1	0,9%	1	1,6%	0	0%	0	0%	0	0%
Dilatación Wirsung	49	45,0%	37	58,7%	10	37,0%	2	13,3%	0	0%
<b>Otras pruebas/procedimientos preoperatorios</b>										
RM	24	22,0%	13	20,6%	5	18,5%	5	33,3%	1	25%
Ecoendoscopia	34	31,2%	22	34,9%	10	37,0%	0	0%	2	50%
PAAF	17	15,6%	10	15,9%	4	14,8%	2	13,3%	1	25%
CPRE	69	63,3%	37	58,7%	20	74,1%	12	73,3%	0	0%
PET/TC	3	2,8%	3	4,8%	0	0%	0	0%	0	0%
Drenaje preoperatorio	79	72,4%	43	68,2%	21	77,8%	15	100%	0	0%
CPRE	59	54,1%	30	47,6%	19	70,4%	10	66,7%	0	0%
PCT	20	18,3%	13	20,6%	2	7,4%	5	33,3%	0	0%

CP: Cáncer de Páncreas. CAmp: Tumores ampolla de Vater. CC: Colangiocarcinomas. CD: Cáncer duodenal. TC: Tomografía computarizada. VMS: Vena mesentérica superior. VP: Vena porta. PAAF: Punción con aguja fina. PET/TC: Tomografía por emisión de positrones / Tomografía computarizada. CPRE: Colangiopancreatografía retrograda endoscópica. PCT: Percutáneo.

Como se describe en la tabla 12 se realizó una resección venosa en 22 pacientes (20,1%): se resecó la VMS en 8 casos (7,3%), la VP en 10 (9,1%) y la confluencia de ambas en dos casos (1,8%). Solamente en un paciente se resecó la AH siendo reemplazada por una prótesis de politetrafluoroetileno (PTFE).

La textura pancreática tuvo una consistencia blanda en 21 casos (19,3%), intermedia en 30 (27,5%) y dura en 58 (53,2%). En 64 (58,7%) de los pacientes el diámetro del conducto pancreático se encontraba dilatado ( $> 3$  mm). Se realizó en 95 pacientes (87,2%) una anastomosis pancreático-yeyunal término-lateral, mientras que en 14 (12,8%) una anastomosis término-terminal. El tiempo quirúrgico medio fue de  $433 \pm 105$  minutos. La mediana de sangrado intraoperatorio fue de 400cc (200 – 700cc).

**Tabla 12.** Variables intraoperatorias de pacientes sometidos a DPC.

Tumores periampulares										
Variables intraoperatorias	Totales		CP		CAmp		CC		CD	
	N = 109		N = 63		N = 27		N = 15		N = 4	
Resección venosa	22	20,1%	22	30,2%	0	0%	0	0%	0	0%
VMS	8	7,3%	8	12,6%	0	0%	0	0%	0	0%
VP	10	9,1%	10	15,8%	0	0%	0	0%	0	0%
VP + VMS	2	1,8%	2	3,1%	0	0%	0	0%	0	0%
Resección arterial	1	0,9%	1	1,6%	0	0%	0	0%	0	0%
Resección otros órganos	3	2,8%	3	4,8%	0	0%	0	0%	0	0%
Estómago	2	1,8%	2	3,2%	0	0%	0	0%	0	0%
Colon	1	0,9%	1	1,6%	0	0%	0	0%	0	0%
Consistencia páncreas										
Duro	58	53,2%	43	68,2%	7	25,9%	6	40,0%	2	50%
Intermedio	30	27,5%	10	15,9%	13	48,1%	5	33,3%	2	50%
Blando	21	19,3%	10	15,9%	7	25,9%	4	26,7%	0	0%
Dilatación Wirsung	64	58,7%	50	79,3%	10	37,0%	3	20,0%	1	25%
Anastomosis pancreato-yeyunal										
Término-lateral ducto-mucosa	95	87,2%	56	88,9%	23	85,2%	13	86,7%	3	75%
Término-terminal	14	12,8%	7	11,1%	4	14,8%	2	13,3%	1	25%
Transfusiones unidades hematíes	11	10,1%	10	15,9%	1	3,7%	0	0,0%	0	0%
1 Unidad hematíes	6	5,5%	5	7,9%	1	3,7%				
2 Unidades hematíes	4	3,7%	3	4,8%						
5 Unidades hematíes	1	0,9%	1	1,6%						
Tiempo quirúrgico (min)	433	$\pm 105$	435	$\pm 120$	390	360 – 465	420	405 – 480	480	390 – 510
Pérdidas hemáticas (cc)	400	200 – 700	400	200 – 700	240	200 – 500	500	200 – 850	500	200 – 700

CP: Cáncer de Páncreas. CAmp: Tumores ampolla de Vater. CC: Colangiocarcinomas. CD: Cáncer duodenal. VMS: Vena mesentérica superior. VP: Vena porta.

El nivel de amilasa en el drenaje en el día postoperatorio 3 presentó una mediana de 200 U/L (33 - 200 U/L) y en el quinto valores de 31 U/L (30 – 434 U/L). En cuanto a las complicaciones postoperatorias (Tabla 13) 43 pacientes (39,4%) presentaron complicaciones mayores o iguales a un grado IIIa según Dindo-Clavien (Anexo IV).

Se diagnosticaron fístulas pancreáticas en 47 pacientes (43,1%): de estos 17 (15,5%) eran un grado A, 19 (18,3%) un grado B y 10 (11,0%) un grado C (Anexo V). Se detectaron fístulas biliares en 6 casos (5,5%), de la anastomosis gastro-yeyunal en uno (0,9%); colecciones intrabdominales en 41 pacientes (39,4%). Hubo 37 episodios de hemorragia postoperatoria (33,9%), en 32 (29,4%) se trataba de un grado B, o sea de pacientes que requirieron una transfusión en el postoperatorio y en 5 (4,6%) de grado C (Anexo VI). Dieciocho sujetos (16,5%) presentaron un RVG (Anexo VII).

Fue necesaria una reintervención en 13 pacientes (11,9%) durante el postoperatorio, debido a complicaciones que no pudieron ser solucionadas con tratamiento conservador. Únicamente murieron 6 pacientes en el postoperatorio (5,5%) como consecuencia de la cirugía realizada.

La mediana de estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos mediante fue de 17,5 días (12,5 – 29,5). Se administró posteriormente tratamiento adyuvante en 62 sujetos (56,8%).



**Tabla 13.** Variables postoperatorias de pacientes con tumores periampulares.

Tumores periampulares										
Variables post-operatorias	Totales		CP		CAmp		CC		CD	
	N = 109		N = 63		N = 27		N = 15		N = 4	
Complicaciones $\geq$ Dindo-Clavien IIIa	43	39,4%	15	23,8%	18	66,6%	8	53,3%	2	50%
Amilasa 3º día (U/L)	200	33 – 200	56,0	22 – 420	300,0	0 – 3061,5	4542,5	280 – 6489,0	502	100 – 720
Amilasa 5º día (U/L)	31	30 – 434	30	9 – 31	101,5	8,25 – 370,5	44,0	0,0 – 2118,5	220	34,0 – 280,0
Fístula pancreática	47	43,1%	16	25,4%	21	77,8%	7	46,6%	3	75%
Tipo A	17	15,5%	7	11,1%	9	33,3%	0	0%	1	25%
Tipo B	20	18,3%	8	14,3%	7	25,9%	3	20,0%	2	50%
Tipo C	10	11,0%	1	1,6%	5	18,5%	4	26,6%	0	0%
Fístula biliar	6	5,5%	4	6,3%	2	7,4%	0	0%	0	0%
Fístula gástrica	1	0,9%	1	1,6%	0	0%	0	0%	0	0%
Colección intraabdominal	41	37,6%	16	25,4%	15	55,5%	8	53,3%	2	50%
Hemorragia	37	33,9%	18	28,6%	10	37,0%	7	46,7%	2	50%
Tipo B	32	29,4%	17	26,9%	8	29,6%	5	33,3%	2	50%
Tipo C	5	4,6%	2	3,2%	2	7,4%	1	6,7%	0	0%
Retraso vaciamiento gástrico	18	16,5%	6	9,5%	8	29,6%	4	26,7%	0	0%
Reintervención	13	11,9%	3	4,8%	6	22,2%	4	26,6%	0	0%
Reingresos	9	8,2%	4	6,3%	3	11,1%	2	13,3%	0	0%
Exitus	6	5,5%	3	4,8%	2	7,4%	1	6,6%	0	0%
Estancia (días)	17,5	12,5 – 29,5	15,0	11 – 18	16,0	10 – 17	30,0	18 – 46	19,0	13 - 21
Tratamiento adyuvante	62	56,8%	38	60,3%	14	51,8%	9	60,0%	1	25%

CP: Cáncer de Páncreas. CAmp: Tumores ampolla de Vater. CC: Colangiocarcinomas. CD: Cáncer duodenal. VMS: Vena mesentérica superior. VP: Vena porta.

El tamaño mediano del tumor fue de 25,0 mm (18,5 – 35,0 mm). Se identificó invasión ganglionar linfática (pN1) en 48 pacientes (44,0%), presentando 26 pacientes (23,8%) un CG15. Según la clasificación de la AJCC (Anexo I) se identificaron 10 pacientes (9,2%) en estadio IA al momento de la resección, 15 (13,8%) IB, 35 (32,1%) IIA, 43 (39,4%) IIB, 6 (5,5%) en un estadio III. Estos últimos estaban representados por adenocarcinomas de origen duodenal y de la ampolla de Vater en los cuales un estadio III no representa una contraindicación a la cirugía.

Se observó infiltración microscópica vascular en 53 pacientes (48,6%), linfática en 55 (50,4%) y perineural en 72 (66,1%). En cuanto al grado de diferenciación, 25 (22,9%) de los tumores fueron bien diferenciados, 52 (50,5%) moderadamente diferenciados, 25 (22,9%) pobremente, y 4 (3,7%) indiferenciado. Analizando toda la muestra en su conjunto, en 31 pacientes (28,4%) se apreció afectación del MRC y en 32 (29,3%) una resección de tipo R1 (Tabla 14).

**Tabla 14.** Hallazgos anatomopatológicos de pacientes con tumores periampulares.

Tumores periampulares										
Hallazgos anatomopatológicos	Totales		CP		CAmp		CC		CD	
	N = 109		N = 63		N = 27		N = 15		N = 4	
Tamaño tumor ( mm)	25,0	18,5 – 35,0	30,0	25,0 – 40,0	15,0	14,0 – 20,0	20,0	11,5 – 25,0	45,0	36,5 – 53,7
pN1	48	44,0%	30	47,6%	9	33,3%	7	46,6%	2	50%
CG15	26	23,8%	20	31,7%	3	11,1%	3	20,0%	0	0%
Estadio TNM										
IA	10	9,2%	1	1,6%	7	25,9%	1	6,7%	1	25%
IB	15	13,8%	9	14,3%	3	11,1%	3	20,0%	0	0%
IIA	35	32,1%	23	36,5%	6	22,2%	6	40,0%	0	0%
IIB	43	39,4%	30	47,6%	7	25,9%	5	33,3%	1	25%
III	6	5,5%	0	0,0%	4	14,8%	0	0,0%	2	50%
Invasión microvascular	53	48,6%	41	66,6%	4	14,1%	6	40,0%	2	50%
Invasión linfática	55	50,4%	43	68,2%	5	18,5%	6	40,0%	1	25%
Invasión perineural	72	66,1%	53	84,1%	7	25,9%	12	80,0%	0	0%
Grado diferenciación										
Bien diferenciado	25	22,9%	11	17,4%	10	37,0%	4	26,7%	0	0%
Moderadamente diferenciado	55	50,5%	34	53,9%	8	29,6%	9	60,0%	4	100%
Pobremente diferenciado	25	22,9%	15	23,8%	8	29,6%	2	13,3%	0	0%
Indiferenciado	4	3,7%	3	4,8%	1	3,7%	0	0%	0	0%
Resección R1	32	29,3%	28	44,4%	1	3,7%	3	20,0%	0	0%
Afectación MRC	31	28,4%	27	42,9%	1	3,7%	3	20,0%	0	0%

CP: Cáncer de Páncreas. CAmp: Tumores ampolla de Vater. CC: Colangiocarcinomas. CD: Cáncer duodenal. CG15: Cociente ganglionar > 15%. MRC: margen de resección circunferencial.

Durante el seguimiento 57 pacientes (58,8%) presentaron una recidiva, de estos 26 (26,8%) a nivel loco-regional.

La SLE fue de 16 meses (7 – 57,5 meses). La SM fue de 26 meses (14 – 72,5 meses); la SG al año fue del 81,4% (76 pacientes), a los tres años del 39,1% (38 pacientes), a los 5 del 25,7% (25 pacientes) y a los 10 años del 9,1% (10 pacientes) (Tabla 15).

**Tabla 15.** Seguimiento de pacientes con tumores periampulares.

Tumores periampulares										
Seguimiento	Totales		CP		CAmp		CC		CD	
	N = 97		N = 57		N = 23		N = 13		N = 4	
Recidiva	57	58,8%	43	75,4%	5	8,8%	8	61,5%	1	25%
Recidiva loco-regional	26	26,8%	20	31,7%	0	0,0%	5	38,4%	1	25%
SLE	16,0	7,0 – 57,5	10	5,0 – 25,0	54	16 – 107,5	15	8,5 – 68,0	60,0	25,75 – 76,2
SM	26,0	14,0 – 72,5	17	11,75 – 37,25	66,5	41 – 120	21	13,5 – 87,0	60,0	23,25 – 81,4
SG 1 año	79	81,4%	42	43,2%	22	95,6%	11	84,6%	4	100%
SG 3 años	38	39,1%	13	22,8%	17	73,9%	5	38,4%	3	75%
SG 5 años	25	25,7%	7	12,2%	12	52,1%	4	30,7%	2	50%
SG 10 años	10	9,1%	2	3,5%	6	26,1%	2	15,3%	0	0%

CP: Cáncer de Páncreas. CAmp: Tumores ampolla de Vater. CC: Colangiocarcinomas. CD: Cáncer duodenal. VMS: Vena mesentérica superior. VP: Vena porta. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SM: Supervivencia mediana. SG: Supervivencia global.

## 2. Tasa de recidiva en adenocarcinomas pancreáticos

Cuando analizamos los factores relacionados con el pronóstico oncológico se decidió restringir el análisis a los paciente con CP, al presentar los cuatro tipos de tumores periampulares diferentes pronósticos.

En el análisis de la tasa de recidiva (Tabla 16) se identificaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de afectación ganglionar, 27 pacientes (62,8%) pN1 en el grupo de recidiva vs 4 (28,6%) en el grupo sin recidiva,  $p = 0,034$ ; el CG15, con 20 casos (46,5%) en el grupo de recidiva vs 2 (14,3%) en el grupo sin recidiva,  $p = 0,046$ ; la tasa de invasión microvascular, con 34 casos (79,1%) en el grupo de recidiva vs 4 (35,7%) en el grupo sin recidiva,  $p = 0,001$ ; la tasa de invasión linfática, con 37 casos (86,0%) en el grupo de recidiva vs 4 (28,6%) en el grupo sin recidiva,  $p < 0,001$ ; la tasa de invasión perineural con 42 casos (97,7%) en el grupo de recidiva vs 5 (35,7%) en el grupo sin recidiva,  $p = 0,001$ ; y la tasa de afectación del MRC, con 23 pacientes (53,5%) en el grupo de recidiva vs 2 (14,3%) en el grupo sin recidiva,  $p = 0,013$ .

**Tabla 16.** Estudio univariado de la tasa de recidiva en CP.

Tasa recidiva					
Variables	No recidiva		Recidiva		p
	N = 14		N = 43		
Edad	68,5	± 9,8	66,37	± 10,7	0,258
Sexo (Varones)	10	71,4%	20	46,5%	0,132
IMC	24,9	± 5,8	26,6	± 4,9	0,486
NL5	2	14,3%	9	20,9%	0,714
PL150	2	14,3%	8	18,6%	1
Infiltración venosa en TC	2	14,3%	16	37,2%	0,185
Drenaje preoperatorio	9	64,3%	30	69,8%	0,747
Resección vascular	2	14,3%	16	37,2%	0,185
Complicaciones ≥ Dindo-Clavien IIIa	4	28,6%	11	25,6%	1
Fístula pancreática clínicamente significativa	2	14,3%	6	14,0%	1
pT					0,098
T1	1	7,1%	2	4,7%	
T2	6	42,9%	7	16,3%	
T3	7	50,0%	34	79,1%	
pN1	4	28,6%	27	62,8%	0,034
Ganglios afectos	0,0	0 – 1,5	1,0	0 - 3,0	0,061
CG15	2	14,3%	20	46,5%	0,046
Diferenciación					0,361
Bien diferenciado	3	21,4%	5	11,6%	
Moderadamente diferenciado	8	57,1%	23	53,5%	
Pobrementemente diferenciado	2	14,2%	13	30,2%	
Indiferenciado	1	7,1%	2	4,7%	
Invasión microvascular	4	28,6%	34	79,1%	0,001
Invasión linfática	4	28,6%	37	86,0%	<0,001
Invasión perineural	5	35,7%	42	97,7%	<0,001
Resección R1	2	14,3%	23	53,5%	0,013
MRCp	2	14,3%	23	53,5%	0,013
Tratamiento adyuvante	7	50,0%	22	51,1%	1

IMC: Índice de masa corporal. ASA: Clasificación American Society of Anesthesiologists. NL5: Cociente neutrófilos-linfocitos > 5. PL150: Cociente plaquetas-linfocitos > 150. CG15: Cociente ganglionar > 15%. MRCp: Margen de resección circunferencial positivo.

Se realizó posteriormente un análisis multivariado que se presenta en la tabla 17. A la izquierda se describen los resultados obtenidos con la introducción forzada de todas las variables que en el análisis univariado presentaron significación  $< 0,1$ . Tan solo alcanzó significación estadística la invasión perineural ( $p = 0,035$ ), OR 23,29 (IC95%: 1,248 – 434,920), mientras que el CG15 no alcanzó significación estadística ( $p = 0,159$ ). El método de selección por pasos hacia atrás, a la derecha de la tabla, arroja resultados similares, pues solo la invasión perineural se asocia significativamente a las recaídas ( $p = 0,007$ ), OR 34,481 (IC95%: 2,562 - 437,521), mientras que el CG15 permanece en el último paso pero no llega a alcanzar significación estadística ( $p = 0,089$ ), OR 9,523 (IC95%: 0,711 - 127,482). La pérdida de significación de la variable CG15 en el grupo de CP es probablemente debida al menor tamaño de este grupo respecto a la muestra global.

**Tabla 17.** Estudio multivariado de la tasa de recidiva en CP.

Análisis multivariado						
	Introducción forzada			Introducción por pasos (variables en el último paso)		
Variables	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
pN	0,80	0,08–7,58	0,847			
CG15	9,15	0,42-199,46	0,159	9,52	0,71-127,48	0,089
Invasión microvascular	1,26	0,08-18,45	0,866			
Invasión linfática	1,14	0,07-17,51	0,923			
<b>Invasión perineural</b>	<b>23,29</b>	<b>1,248-434,92</b>	<b>0,035</b>	<b>34,48</b>	<b>2,56-437,52</b>	<b>0,007</b>
MRCp	1,62	0,15-17,04	0,686			

OR: Odd Ratio. IC: Intervalo de confianza. CG15: Cociente ganglionar  $> 15\%$ . MRCp: Margen de resección circunferencial positivo.

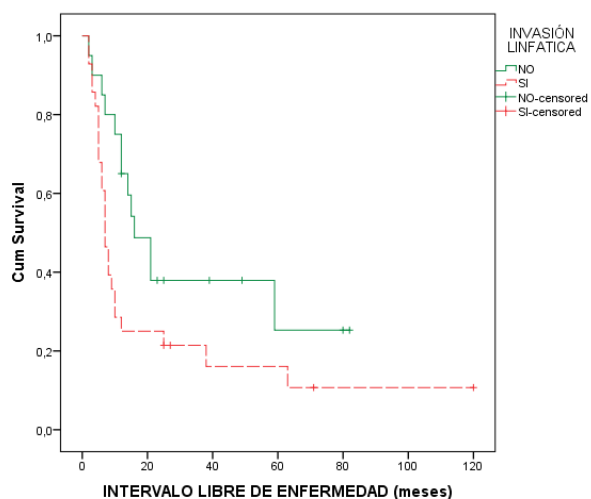
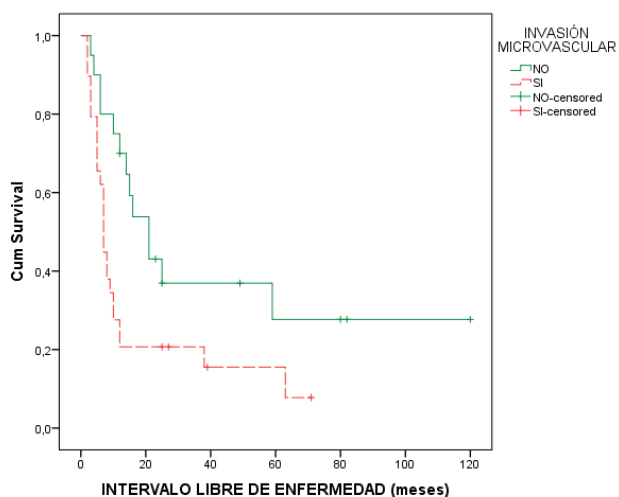
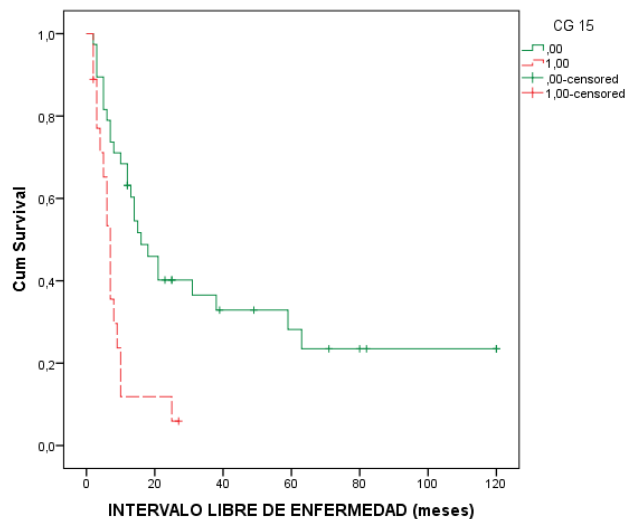
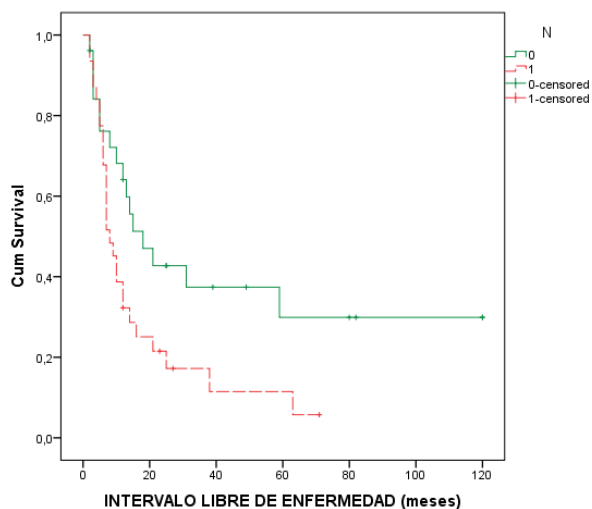
### 3. Supervivencia libre de enfermedad en adenocarcinomas pancreáticos

Se analizaron después los factores pronósticos en relación a la SLE en pacientes con recidiva tumoral. Se identificaron como significativos: la pN ( $p = 0,025$ ), el CG15 ( $p = 0,001$ ), la invasión microvascular ( $p = 0,016$ ), linfática ( $p = 0,039$ ), perineural ( $p > 0,001$ ) y la afectación del MRC ( $p = 0,001$ ) (Tabla 18) (Fig. 40a-f).

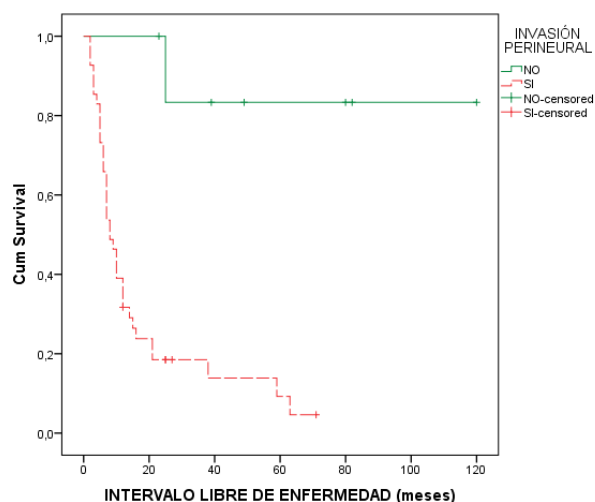
**Tabla 18.** Estudio univariado de la SLE en CP.

Intervalo libre enfermedad				
Variables	SLE	IC 95%	Log-Rank	P
N = 57				
PL			0,34	0,559
<150	9,0	6,3-11,6		
≥150	5,0	0,0-29,4		
NL			1,39	0,238
<5	10,0	6,7-13,2		
≥5	5,0	0,0-12,2		
Infiltración venosa en TC			0,97	0,755
Negativa	8,0	5,1-10,8		
Posible	10,0	0,0-20,1		
Drenaje preoperatorio			0,08	0,769
No	7,0	2,9-11,0		
Si	9,0	6,1-11,8		
Resección vascular			0,33	0,562
No	9,0	6,1-11,8		
Si	7,0	1,8-12,1		
pT			3,88	0,143
1	21,0			
2	12,0	5,0-60,0		
3	8,0	5,5-17,5		
pN			10,34	0,025
N0	18,0	7,1-28,6		
N1	8,0	5,5-10,4		
CG				
<15	16,0	9,4-22,4		
≥15	7,0	5,4-8,5		
Diferenciación				
Bien dif.	18,0	12,8-23,1		
Moderam. Dif.	10,0	3,1-16,8		
Pobrem. Dif.	6,0	0,0-12,7		
Indiferenciado	12,0	3,9-20,0		
Invasión microvascular				
No	21,0	12,7-29,2		
Si	7,0	5,9-8,0		
Invasión linfática				
No	16,0	8,7-23,2		
Si	7,0	5,2-8,7		
Invasión perineural				
No	49,0	26,7-92,7		
Si	8,0	5,7-11,5		
MRC				
Negativo	21,0	12,6-29,3		
Positivo	7,0	5,8-8,1		
Complicaciones				
<Dindo-Cl.2	10,0	6,2-13,7		
≥Dindo-Cl.3a	8,0	5,0-10,9		
Fístula clínicam. significativa				
No	10,0	6,8-13,1		
Si	7,0	4,8-9,1		
Tratamiento adyuvante				
No	8,0	5,7-10,2		
Si	12,0	8,0-15,9		

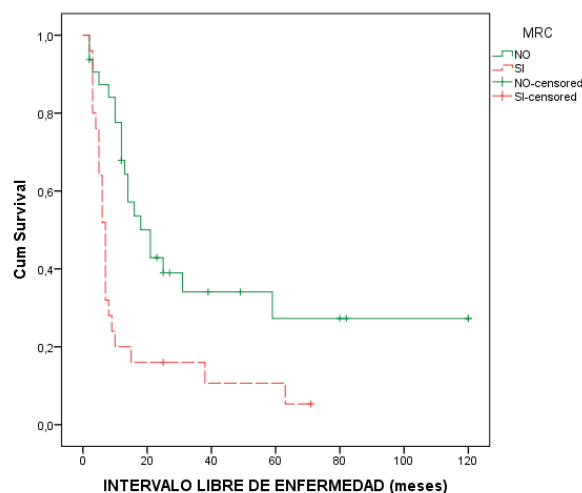
SLE: Supervivencia libre de enfermedad. IC: intervalo de confianza. NL: Cociente neutrófilos-linfocitos. PL: Cociente plaquetas-linfocitos. CG: Cociente ganglionar. MRC: Margen de resección circunferencial.







**Fig. 40.e.** SLE en relación a la invasión perineural



**Fig. 40.f.** SLE en relación al MRC

Finalmente, en el estudio multivariado se identificaron el CG15 (HR 3,53; IC 95%: 1,38 – 8,98,  $p = 0,008$ ) y la invasión perineural (HR 13,38; IC 95%: 1,62 – 109,97,  $p = 0,016$ ) como factores pronósticos independientes relacionados con una disminución de la SLE (Tabla 19).

**Tabla 19.** Estudio multivariado de la SLE en CP.

Análisis multivariado			
Variables	HR	IC 95%	p
pN		0,22 – 1,88	0,430
<b>CG15</b>	<b>3,53</b>	<b>1,38 – 8,98</b>	<b>0,008</b>
MRC		0,70 – 3,26	0,285
Invasión microvascular		0,27 – 3,06	0,878
Invasión linfática		0,32 – 3,64	0,894
<b>Invasión perineural</b>	<b>13,38</b>	<b>1,62 – 109,97</b>	<b>0,016</b>

HR Hazard Ratio. IC: intervalo de confianza. CG15: Cociente ganglionar > 15%. MRC: Margen de resección circunferencial.

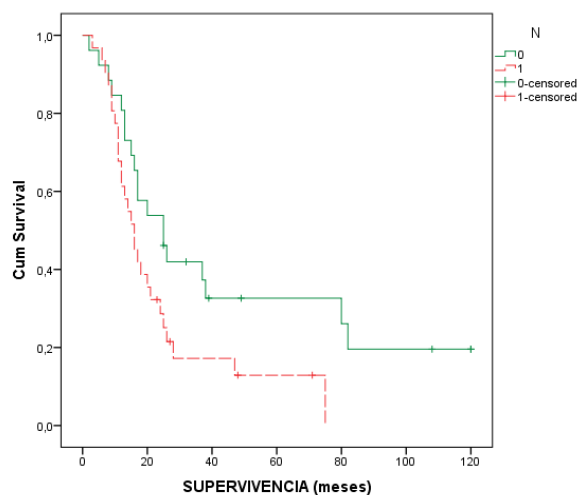
#### 4. Supervivencia global en adenocarcinomas pancreáticos

Cuando se analizaron los factores pronósticos relacionados con la SG, se identificaron como significativos: la pN ( $p = 0,034$ ), el CG15 ( $p = 0,001$ ), la invasión microvascular ( $p = 0,025$ ), linfática ( $p = 0,048$ ), perineural ( $p = 0,003$ ) y la afectación del MRC ( $p = 0,001$ ) (Tabla 20) (Fig. 41 a-f).

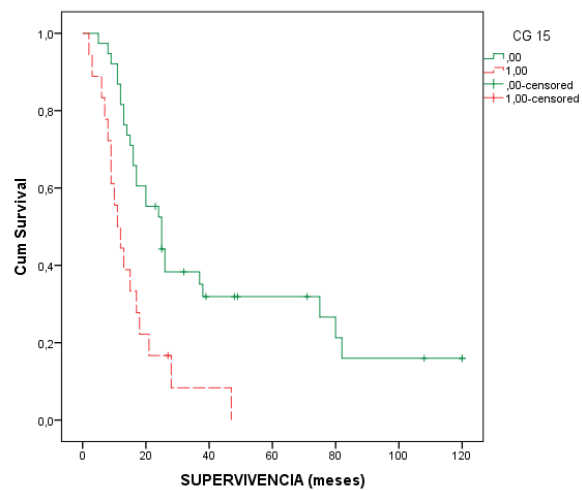
**Tabla 20.** Estudio univariado de supervivencia en CP.

Supervivencia				
Variables	SM	IC 95%	Log-Rank	P
N = 57				
Cociente PL			0,01	0,983
<150	16,0	13,3-18,6		
≥150	10,0	0,0-29,2		
Cociente NL			0,14	0,700
<5	18,0	8,2-27,7		
≥5	10,0	2,7-17,2		
Infiltración venosa en TC			0,25	0,612
Negativa	13,0	8,3-17,6		
Posible	16,0	4,6-27,3		
Drenaje preoperatorio			0,54	0,816
No	14,0	0,0-39,8		
Si	16,0	11,2-20,7		
Resección vascular			0,90	0,341
No	16,0	8,7-23,2		
Si	12,0	5,8-18,1		
pT			2,4	0,299
1	24,0	21,1-31,8		
2	26,0	10,9-41,0		
3	16,0	12,4-19,5		
pN			10,34	0,034
N0	25,0	14,1-35,8		
N1	16,0	11,6-20,3		
CG			10,3	0,001
<15	25,0	14,7-33,2		
≥15	11,0	6,8-16,1		
Diferenciación			2,83	0,417
Bien dif.	26,0	23,9-28,0		
Moderam. Dif.	18,0	9,5-26,4		
Pobrem. Dif.	12,0	7,4-16,5		
Indiferenciado	16,0	7,9-24,0		
Invasión microvascular			6,64	0,025
No	25,0	19,7-30,2		
Si	12,4	11,7-17,6		
Invasión linfática			5,24	0,048
No	25,0	18,2-31,7		
Si	14,0	11,4-16,5		
Invasión perineural			6,14	0,003
No	82,0	78,7-85,2		
Si	15,0	12,7-17,2		
MRC			7,66	0,001
Negativo	26,0	22,8-29,1		
Positivo	13,0	9,0-16,9		
Complicaciones			0,14	0,703
<Dindo-Cl.2	15,0	12,5-17,4		
≥Dindo-Cl.3 <sup>a</sup>	18,0	3,3-32,6		
Fístula clínicam. Significativa			0,65	0,418
No	16,0	11,7-20,2		
Si	11,0	9,9-12,0		
Tratamiento adyuvante			1,72	0,189
No	15,0	10,8-19,1		
Si	21,0	11,9-30,0		

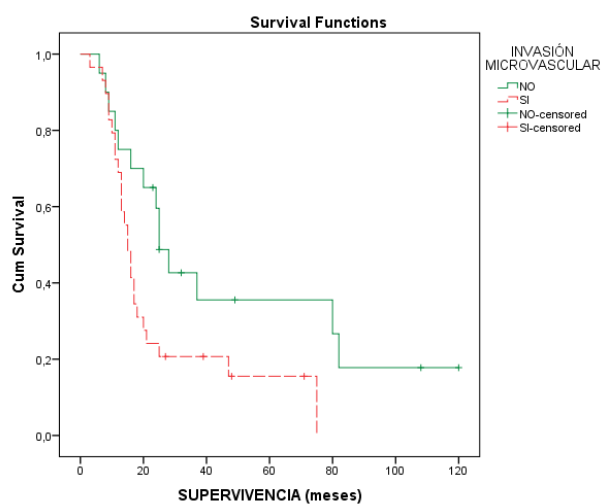
SM: Supervivencia mediana. IC: intervalo de confianza. NL: Cociente neutrófilos-linfocitos. PL: Cociente plaquetas-linfocitos. CG: Cociente ganglionar. MRC: Margen de resección circunferencial.



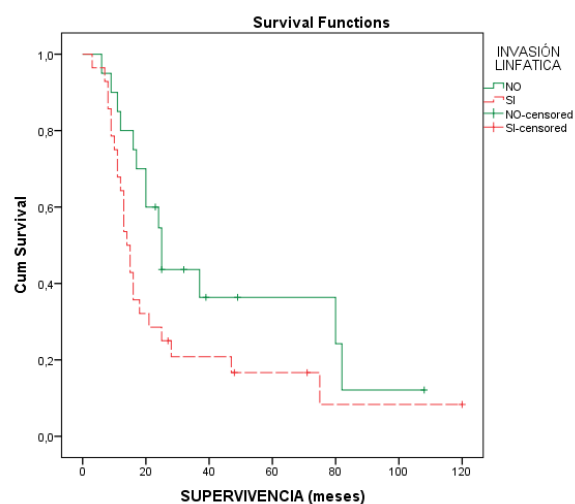
**Fig. 41.a.** SG en relación a la pN



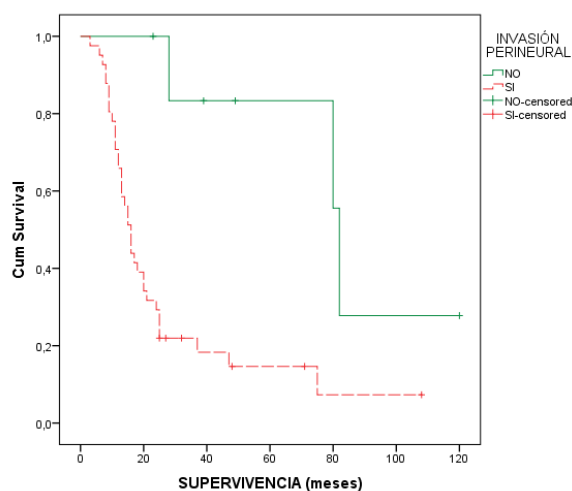
**Fig. 41.b.** SG en relación al CG15



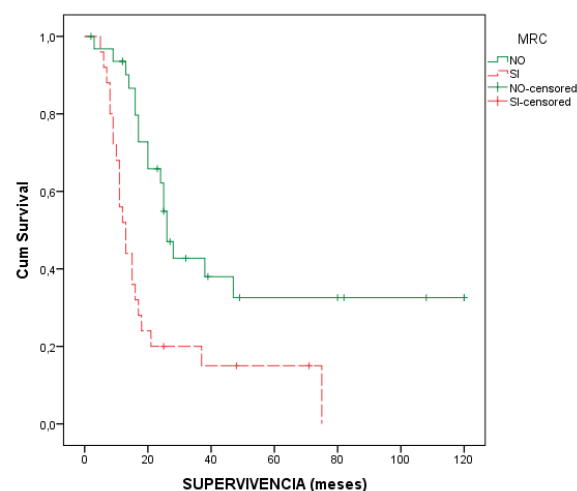
**Fig. 41.c.** SG en relación a la invasión microvascular



**Fig. 41.d.** SG en relación a la invasión linfática



**Fig. 41.e.** SG en relación a la invasión perineural



**Fig. 41.f.** SG en relación al MRC

Y finalmente, en el estudio multivariado se identificaron únicamente el CG15 (HR 2,92; IC 95%: 1,19 – 7,17,  $p = 0,019$ ) y la invasión perineural (HR 10,25; IC 95%: 1,19 – 88,06,  $p = 0,034$ ) como factores pronósticos independientes relacionados con una disminución de la SG (Tabla 21).

**Tabla 21.** Estudio multivariado de la supervivencia en CP.

Variables	Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	P
pN		0,31 – 3,04	0,975
<b>CG15</b>	<b>2,92</b>	<b>1,19 – 7,17</b>	<b>0,019</b>
MRC		0,77 – 3,77	0,181
Invasión microvascular		0,16 – 2,17	0,429
Invasión linfática		0,40 – 5,07	0,573
<b>Invasión perineural</b>	<b>10,25</b>	<b>1,19 – 88,06</b>	<b>0,034</b>

HR Hazard Ratio. IC: intervalo de confianza. CG15: Cociente ganglionar > 15%. MRC: Margen de resección circunferencial.

## 5. Estudio anatomopatológico estandarizado

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la aplicación de un protocolo estandarizado (PE) en el estudio anatomopatológico de los especímenes de DPC. Se analizaron por lo tanto los resultados de los pacientes estudiados según un PE en comparación con el grupo control histórico sin un protocolo estandarizado (NoPE).

De todos los pacientes con tumores periampulares sometidos a DPC entre 2004 y 2014, el grupo PE incluyó 48 pacientes intervenidos de DPC desde marzo 2009 hasta diciembre 2014, mientras que el grupo control incluyó 61 pacientes desde enero 2004 hasta febrero 2009.

Los datos demográficos de ambos grupos se incluyen en la tabla 22, sin apreciarse diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a las variables preoperatorias y del postoperatorio inmediato.

Cuando se aplicó un PE a los pacientes con tumores periampulares malignos, observamos que existía un mayor número de pacientes con márgenes de resección positivos, así como un aumento del número de ganglios aislados en la pieza quirúrgica, de ganglios positivos y de invasión microvascular. En nuestra serie se consideró como MRCp aquellas piezas con tumores a menos de 1 mm del margen de resección. Todas las resecciones R1 presentaban el tumor en contacto con el MRC menos en dos en las que se encontraba a menos de 1mm.

Así se identificaron diferencias significativas en cuanto al número de ganglios aislados  $17,0 \pm 7,1$  en el grupo PE vs  $8,0 \pm 6,6$  en el grupo NoPE,  $p = 0,003$ ; la tasa de pN1, 29 pacientes (60,4%) en el grupo PE vs 19 (31,1%) en el grupo NoPE,  $p < 0,001$ ; la tasa de invasión microvascular, 32 (66,6%) en el grupo PE vs 21 (34,4%) en el grupo NoPE,  $p = 0,001$  y en cuanto a la tasa de afectación del MRC, 20 pacientes (41,7%) en el grupo PE vs 11 (18,0%) en el grupo NoPE,  $p = 0,010$ .

Cabe resaltar que los dos grupos diferían también en cuanto a la administración de un tratamiento adyuvante, con 33 pacientes (68,8%) en el grupo PE vs 29 (47,5%) en el grupo control,  $p = 0,033$ .

No existieron diferencias en cuanto al origen del tumor, pT, CG15, grado de diferenciación tumoral, invasión linfática ni invasión perineural.

**Tabla 22.** Comparación de variables demográficas, preoperatorias, postoperatorias y anatomopatológicas entre pacientes estudiados con o sin PE en tumores periampulares.

Protocolo estandarizado					
Variables	NoPE		PE		p
	N = 61		N = 48		
Edad	64,9	± 10,4	66,75	± 11,5	0,394
Sex (Varones)	39	63,9%	30	62,5%	1
IMC	27,4	± 4,4	26,5	± 4,7	0,576
NL5	9	14,8%	9	18,8%	0,611
PL150	8	13,1%	8	16,7%	0,786
Infiltración venosa en Tc	12	19,7%	12	25,0%	0,642
Drenaje preoperatorio	45	73,8%	34	70,8%	0,830
Resección vascular	10	16,4%	12	25,0%	0,338
Complicaciones ≥ Dindo-Clavien IIIa	29	47,5%	14	29,1%	0,075
Fístula pancreática clínicamente significativa	20	32,8%	10	20,8%	0,198
Origen		31			0,139
Páncreas	30	49,2%	33	68,8%	
Ampolla	19	31,1%	8	16,6%	
Vía biliar	9	14,7%	6	12,5%	
Duodeno	3	4,9%	1	2,0%	
pT					0,256
T1	10	16,4%	2	4,2%	
T2	16	26,2%	13	27,1%	
T3	35	57,4%	33	68,8%	
pN1	19	31,1%	29	60,4%	0,003
Ganglios aislados	8,0	± 6,6	17,0	± 7,1	<0,001
Ganglios afectados	0,9	± 2,1	1,6	± 2,3	0,132
CG15	13	21,3%	13	27,1%	0,505
Diferenciación					0,097
Bien diferenciado	16	26,2%	9	18,5%	
Moderadamente diferenciado	25	41,0%	30	62,5%	
Pobremente diferenciado	14	23,0%	11	22,9%	
Indiferenciado	3	4,9%	1	2,1%	
Invasión microvascular	21	34,4%	32	66,7%	0,001
Invasión linfática	25	49,0%	30	62,5%	0,226
Invasión perineural	36	59,0%	36	75,0%	0,104
MRCp	11	18,0%	20	41,7%	0,010
Tratamiento adyuvante	29	47,5%	33	68,8%	0,033

NoPE: No Protocolo estandarizado. PE: Protocolo estandarizado. IMC: Índice de masa corporal. ASA: Clasificación American Society of Anesthesiologists. NL5: Cociente neutrófilos-linfocitos > 5. PL150: Cociente plaquetas-linfocitos > 150. CG15: Cociente ganglionar > 15%. MRCp: Margen de resección circunferencial positivo.

En cuanto a la afectación de los distintos márgenes en los pacientes estudiados según un PE en 18 (37,5%) se identificó afectación del MP, en 13 (28,3%) del MM, y en 4 (8,4%) del anterior. Un solo paciente presentó el margen de la sección pancreática positivo en el estudio tras inclusión en parafina, que sin embargo se consideró libre de infiltración tumoral en el estudio intraoperatorio (Tabla 23).

**Tabla 23.** Estudio de los distintos márgenes de resección en tumores periampulares estudiados según un PE.

Afectación margen										
	Total periampulares		CP		CAmp		CC		CD	
	N = 48		N = 33		N = 8		N = 6		N = 1	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MRC	20	41,7%	19	57,5%	-	-	1	16,6%	-	-
Posterior	18	37,5%	17	51,5%	-	-	1	16,6%	-	-
Medial	13	28,3%	13	39,4%	-	-	-	-	-	-
Anterior	4	8,4%	4	12,5%	-	-	-	-	-	-
Transección	1	2,4%	1	3,0%	-	-	-	-	-	-
Biliar	2	4,1%	2	6,0%	-	-	-	-	-	-
Duodenal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CP: Cáncer de Páncreas. CAmp: Tumores ampolla de Vater. CC: Colangiocarcinomas. CD: Cáncer duodenal. MRC: Margen de Resección Circunferencial.

Se analizó el impacto de la afectación del MRC (MRCp: MRC positivo y MRCn: MRC negativo) en los pacientes estudiados según un PE. Se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la tasa resección vascular, más frecuente en el grupo MRCp, en 9 casos (45,0%) vs tres (10,7%) en el grupo de MRCn,  $p = 0,016$ ; tumor más avanzado, T3 en 17 casos (85,0%) en MRCp vs 16 (57,1%) en MRCn,  $p = 0,028$ ; el número de ganglios afectados,  $2,8 \pm 3,06$  en el grupo de MRCp vs  $0,8 \pm 1,34$  en el grupo de MRCn,  $p = 0,007$ ; el CG15 con 11 casos (55,0%) en MRCp vs 3 (10,7%) en el grupo de MRCn,  $p = 0,001$ ; la infiltración vascular con 17 pacientes (85,0%) en MRCp vs 15 (53,5%) en MRCn,  $p = 0,031$ ; la infiltración linfática con 17 sujetos (85,0%) en MRCp vs 13 (46,4%) en MRCn,  $p = 0,016$  y la infiltración perineural, con 20 pacientes (100%) en MRCp vs 16 (57,1%) en MRCn,  $p = 0,001$  (Tabla 24).

**Tabla 24.** Comparación de los pacientes con y sin afectación del MRC en tumores periampulares.

Protocolo estandarizado y afectación del MRC					
Variables	MRCn		MRCp		p
	N = 28		N = 20		
Edad	64,25	± 12,6	70,25	± 8,9	0,075
Sex (Varones)	18	64,2%	12	60,0%	0,772
IMC	20,8	± 4,7	22,5	± 4,8	0,576
NL5	4	14,3%	5	25,0%	0,460
PL150	4	14,3%	4	20,0%	0,703
Infiltración venosa en TC	4	14,3%	8	40,0%	0,088
Drenaje preoperatorio	21	75,0%	13	65,0%	0,528
<b>Resección vascular</b>	<b>3</b>	<b>10,7%</b>	<b>9</b>	<b>45,0%</b>	<b>0,016</b>
Complicaciones ≥ Dindo-Clavien IIIa	12	42,9%	5	25,0%	0,236
Fístula pancreática clínicamente significativa	6	21,4%	4	20,0%	1
<b>Origen</b>					<b>0,009*</b>
<b>Páncreas</b>	<b>14</b>	<b>50,0%</b>	<b>19</b>	<b>95,0%</b>	
<b>Ampolla</b>	<b>6</b>	<b>21,4%</b>	<b>1</b>	<b>5,0%</b>	
<b>Vía biliar</b>	<b>5</b>	<b>17,8%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>Duodeno</b>	<b>3</b>	<b>10,7%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>pT</b>					<b>0,028</b>
<b>T1</b>	<b>2</b>	<b>7,1%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>T2</b>	<b>10</b>	<b>35,7%</b>	<b>3</b>	<b>15,0%</b>	
<b>T3</b>	<b>16</b>	<b>57,1%</b>	<b>17</b>	<b>85,0%</b>	
pN1	14	50,0%	15	75,0%	0,134
Ganglios aislados	16,8	± 8,2	17,3	± 5,4	0,854
<b>Ganglios afectados</b>	<b>0,8</b>	<b>± 1,34</b>	<b>2,8</b>	<b>± 3,06</b>	<b>0,007</b>
<b>CG15</b>	<b>3</b>	<b>10,7%</b>	<b>11</b>	<b>55,0%</b>	<b>0,001</b>
Diferenciación					0,525
Bien diferenciado	5	17,8%	4	25,0%	
Moderadamente diferenciado	20	71,4%	10	50,0%	
Pobremente diferenciado	5	17,9%	6	30,0%	
Indiferenciado	0	0,0%	1	5,0%	
<b>Invasión microvascular</b>	<b>15</b>	<b>53,5%</b>	<b>17</b>	<b>85,0%</b>	<b>0,031</b>
<b>Invasión linfática</b>	<b>13</b>	<b>46,4%</b>	<b>17</b>	<b>85,0%</b>	<b>0,016</b>
<b>Invasión perineural</b>	<b>16</b>	<b>57,1%</b>	<b>20</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,001</b>
Tratamiento adyuvante	17	60,7%	16	80,0%	0,212

MRCn: Margen de resección circunferencial negativo. MRCp: Margen de resección circunferencial positivo. IMC: Índice de masa corporal. ASA: Clasificación American Society of Anesthesiologists. NL5: Cociente neutrófilos-linfocitos > 5. PL150: Cociente plaquetas-linfocitos > 150. CG15: Cociente ganglionar > 15%.

\* Para realizar el contraste de hipótesis los orígenes se agruparon en páncreas y otros.



Finalmente se analizaron los resultados oncológicos de los dos grupos (Tabla 25). Con un seguimiento medio de 28 meses, se identificaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de recidiva, con 18 eventos (90,0%) en el grupo de MRCp vs 12 (44,4%) en el grupo de MRCn,  $p = 0,002$ ; SLE, de 7,0 meses (4,0 – 9,0 meses) en el grupo de MRCp vs 23,0 meses (11,0 – 51,0) en el grupo de MRCn,  $p = 0,001$ ; SM, de 13,0 meses (9,5 – 17,0 meses) en el grupo de MRCp vs 27,0 meses (19,5 – 51,0 meses) en el grupo de MRCn,  $p = 0,002$  y supervivencia al año, con 11 pacientes vivos (55,0%) en el grupo de MRCp vs 25 (92,6%) en el grupo de MRCn,  $p = 0,009$ .

**Tabla 25.** Resultados oncológicos en relación a la afectación del MRC en tumores periampulares.

Protocolo estandarizado y afectación del MRC					
Variables	MRCn		MRCp		p
	N = 28		N = 20		
<b>Recidiva</b>	<b>12</b>	<b>44,4%</b>	<b>18</b>	<b>90,0%</b>	<b>0,002</b>
Recidiva locorregional	5	18,5%	8	40,0%	0,104
<b>SLE</b>	<b>23,0</b>	<b>11,0-51,0</b>	<b>7,0</b>	<b>4,0-9,0</b>	<b>0,001</b>
<b>SM</b>	<b>27,0</b>	<b>19,5-51,0</b>	<b>13,0</b>	<b>9,5-17,0</b>	<b>0,002</b>
<b>SG 1 año</b>	<b>25</b>	<b>92,6%</b>	<b>11</b>	<b>55,0%</b>	<b>0,009</b>
SG 3 años	12	42,8%	3	15,0%	0,106

MRCn: Margen de resección circunferencial negativo. MRCp: Margen de resección circunferencial positivo. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SM: Supervivencia mediana. SG: supervivencia global.

## 5.1. Estudio anatomopatológico estandarizado en adenocarcinomas pancreáticos

Analizando los resultados del grupo de tumores periampulares observamos que en el grupo MRCp el 95% de los pacientes (19 de 20) presentaba un CP, con una diferencia significativa respecto al grupo MRCn, en el que los CP representaban el 50% de la muestra ( $p = 0,009$ ). Dicho hallazgo podía representar un sesgo de selección a la hora de analizar el pronóstico oncológico, por lo tanto decidimos realizar un análisis por subgrupo en los CP para evaluar el impacto del MRC sobre la SG y la SLE.

Del total de 63 pacientes con CP, el grupo PE incluyó 33 pacientes intervenidos de DPC desde marzo 2009 hasta diciembre 2014, mientras que en el grupo control se incluyeron 30 pacientes.

Los datos demográficos de ambos grupos se incluyen en la tabla 26, sin apreciarse diferencias significativas entre ellos. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a las variables preoperatorias y del post-operatorio inmediato.

Análogamente al apartado anterior, cuando se aplicó un PE a los pacientes con CP, observamos que existía un mayor número de pacientes con márgenes de resección positivos, así como un aumento del número de ganglios aislados en la pieza quirúrgica, de ganglios positivos y de invasión microvascular.

En los informes histopatológicos se identificaron diferencias en cuanto al número de ganglios aislados,  $17,6 \pm 6,3$  en el grupo PE vs  $9,2 \pm 6,7$  en el grupo NoPE,  $p < 0,001$ ; de pN1, 19 (60,0%) en el grupo PE vs 11 (33,3%) en el grupo NoPE,  $p = 0,044$ ; en la tasa de invasión microvascular, con 26 casos (78,8%) en el grupo PE vs 15 (50,0%) en el grupo NoPE,  $p = 0,020$  y en cuanto a la tasa de afectación del MRC, con 19 pacientes (57,5%) en el grupo PE vs 7 (23,3%) en el grupo NoPE,  $p = 0,011$ .

En este caso también cabe destacar la mayor tasa de administración de un tratamiento adyuvante en el grupo PE, con 25 casos (75,8%) vs en 13 (43,3%) en el grupo NoPE,  $p = 0,011$ .

No se observaron diferencias en cuanto al pT, CG15, grado de diferenciación tumoral, invasión linfática ni invasión perineural cuando se compararon ambos grupos.

**Tabla 26.** Comparación de variables demográficas, preoperatorias, postoperatorias y anatomopatológicas entre pacientes estudiados con o sin PE en CP.

Protocolo estandarizado					
Variables	NoPE		PE		p
	N = 30		N = 33		
Edad	66,8	± 10,7	68,0	± 10,3	0,661
Sex (Varones)	18	60,0%	18	54,5%	0,800
IMC	27,8	± 5,0	26,1	± 4,9	0,419
NL5	3	10,0%	8	24,2%	0,189
PL150	3	10,0%	7	21,2%	0,308
Infiltración venosa en TC	12	40,0%	12	30,3%	0,800
Drenaje preoperatorio	22	73,3%	21	63,6%	0,432
Resección vascular	10	33,3%	12	36,3%	1
Complicaciones ≥ Dindo-Clavien IIIa	12	40,0%	8	24,4%	0,278
Fístula pancreática clínicamente significativa	6	20,0%	3	9,1%	0,289
pT					0,788
T1	1	3,3%	2	6,1%	
T2	6	20,0%	9	27,3%	
T3	23	76,7%	23	69,7%	
pN1	11	33,3%	19	60,0%	0,044
Ganglios aislados	9,2	± 6,7	17,6	± 6,3	<0,001
Ganglios afectos	1,17	± 2,73	2,58	± 3,3	0,132
CG15	7	23,3%	13	39,4%	0,189
Diferenciación					0,546
Bien diferenciado	7	23,3%	4	12,1%	
Moderadamente diferenciado	15	50,0%	19	57,6%	
Pobremente diferenciado	6	20,0%	9	28,1%	
Indiferenciado	2	6,7%	1	3,1%	
Invasión microvascular	15	50,0%	26	78,8%	0,020
Invasión linfática	18	60,0%	25	75,8%	0,278
Invasión perineural	24	80,0%	29	87,9%	0,498
Resección R1	7	23,3%	20	60,6%	0,005
MRC positivo	7	23,3%	19	57,5%	0,010
Tratamiento adyuvante	13	43,3%	25	75,8%	0,011
	N = 24		N = 33		
Seguimiento medio	36 meses		23 meses		0,113
Recidiva	18	75,0%	25	75,7%	1
Recidiva locorregional	9	37,5%	11	33,3%	0,784
SLE	10,0	6,0-16,0	9,0	5,0-24,0	0,366
SM	21,0	15,0-25,0	15,5	11,0-26,0	0,241
SG 1 año	19	63,3%	23	69,7%	0,574
SG 3 años	7	29,2%	6	20,0%	0,524

NoPE: No Protocolo estandarizado. PE: Protocolo estandarizado. IMC: Índice de masa corporal. ASA: Clasificación American Society of Anesthesiologists. NL5: Cociente neutrófilos-linfocitos > 5. PL150: Cociente plaquetas-linfocitos > 150. CG15: Cociente ganglionar > 15%. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SM: Supervivencia mediana. SG: Supervivencia global.

En cuanto al análisis de los márgenes de resección, en 17 especímenes (51,5%) se identificó afectación del MP, en 13 del MM (39,4%), en 4 (12,5%) del MA y en 2 (6,0%) del biliar (Tabla 27). Como descrito anteriormente, un paciente presentó margen de sección pancreático positivo en el estudio tras inclusión en parafina, que sin embargo se consideró libre de infiltración tumoral en el estudio intraoperatorio.

**Tabla 27.** Estudio de los distintos márgenes de resección en CP estudiados según un PE.

Hallazgos anatomopatológicos protocolo estandarizado		
	Afectación margen	
	N	%
Adenocarcinomas páncreas (n = 33)		
Posterior	17	51,5%
Medial	13	39,4%
Anterior	4	12,5%
Transección	1	3,0%
Biliar	2	6,0%
Duodenal	-	-

En el grupo de pacientes estudiados según un PE se compararon finalmente los resultados de los pacientes con MRCp y MRCn. Como se describe en la tabla 28, se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la tasa resección vascular, más frecuente en el grupo MRCp, en 10 casos (52,6%) vs dos (14,3%) en el grupo de MRCn,  $p = 0,033$ ; tumor más avanzado, T3 en 16 casos (84,2%) en MRCp vs 7 (50,0%) en MRCn,  $p = 0,022$ ; la tasa de afectación ganglionar con 15 tumores pN1 (78,9%) en los pacientes con MRCp vs 5 (35,7%) en los pacientes con MRCn,  $p = 0,029$ ; el número de ganglios afectados  $3,7 \pm 2,35$  los pacientes con MRCp vs  $0,8 \pm 2,16$  en los pacientes con MRCn,  $p = 0,001$ ; el CG15 con 11 casos (57,8%) en los pacientes con MRCp vs 2 (14,3%) en el grupo con MRCn,  $p = 0,015$ ; la infiltración linfática, 17 (89,5%) en los pacientes con MRCp vs 8 (57,1%) en los pacientes con MRCn,  $p = 0,047$  y la infiltración perineural, 19 (100%) en los pacientes con MRCp vs 10 (71,4%) en el grupo con MRCn,  $p = 0,029$ .

**Tabla 28.** Comparación de los pacientes con y sin afectación del MRC en CP.

Protocolo estandarizado y afectación del MRC					
Variables	MRCn		MRCp		p
	N = 14		N = 19		
Edad	65,0	58,5 – 74,5	75,0	64,2 – 79,5	0,133
Sex (Varones)	8	57,1%	10	52,6%	1
IMC	24,6	20,5 – 29,6	27,3	24,2 – 30,2	0,296
NL5	3	21,4%	5	26,3%	1
PL150	3	21,4%	4	21,1%	1
Infiltración venosa en TC	4	28,6%	8	42,1%	0,486
Drenaje preoperatorio	9	64,3%	12	63,2%	1
<b>Resección vascular</b>	<b>2</b>	<b>14,3%</b>	<b>10</b>	<b>52,6%</b>	<b>0,033</b>
Complicaciones $\geq$ Dindo-Clavien IIIa	4	28,6%	4	21,0%	0,695
Fístula pancreática clínicamente significativa	0	0,0%	3	15,8%	0,244
<b>pT</b>					<b>0,022</b>
<b>T1</b>	<b>2</b>	<b>14,3%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	
<b>T2</b>	<b>6</b>	<b>42,8%</b>	<b>3</b>	<b>15,8%</b>	
<b>T3</b>	<b>7</b>	<b>50,0%</b>	<b>16</b>	<b>84,2%</b>	
<b>pN1</b>	<b>5</b>	<b>35,7%</b>	<b>15</b>	<b>78,9%</b>	<b>0,029</b>
Ganglios aislados	19,6	$\pm 7,7$	17,6	$\pm 5,1$	0,132
<b>Ganglios afectados</b>	<b>0,8</b>	<b><math>\pm 2,16</math></b>	<b>3,7</b>	<b><math>\pm 2,35</math></b>	<b>0,001</b>
<b>CG15</b>	<b>2</b>	<b>14,3%</b>	<b>11</b>	<b>57,8%</b>	<b>0,015</b>
Diferenciación					0,844
Bien diferenciado	2	14,2%	2	10,5%	
Moderadamente diferenciado	9	64,3%	10	52,6%	
Pobremente diferenciado	4	28,6%	5	26,3%	
Indiferenciado	0	0,0%	1	5,3%	
Invasión microvascular	9	64,3%	17	89,5%	0,106
<b>Invasión linfática</b>	<b>8</b>	<b>57,1%</b>	<b>17</b>	<b>89,5%</b>	<b>0,047</b>
<b>Invasión perineural</b>	<b>10</b>	<b>71,4%</b>	<b>19</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,029</b>
Tratamiento adyuvante	10	71,4%	15	78,9%	0,695

MRCn: Margen de resección circunferencial negativo. MRCp: Margen de resección circunferencial positivo. IMC: Índice de masa corporal. ASA: Clasificación American Society of Anesthesiologists. NL5: Cociente neutrófilos-linfocitos  $> 5$ . PL150: Cociente plaquetas-linfocitos  $> 150$ . CG15: Cociente ganglionar  $> 15\%$ .

Cuando se analizaron los resultados oncológicos de los dos grupos, y con un seguimiento medio de 23 meses, se identificaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de recidiva, con 17 eventos (89,5%) en el grupo con MRCp vs 8 (57,1%) en los pacientes con MRCn,  $p = 0,047$ ; SLE, de 7,0 meses (3,0 – 10,0 meses) vs 13,0 meses (10,0 – 25,0 meses),  $p = 0,038$ ; SM, de 12,0 meses (8,5 – 15,5 meses) vs 26,0 (13,0 – 47,0 meses),  $p = 0,002$  y supervivencia al año, con 10 pacientes (52,6%) en el grupo con MRCp vs 23 (92,9%) en los pacientes con MRCn,  $p = 0,044$  (Tabla 29).

**Tabla 29.** Resultados oncológicos en relación a la afectación del MRC en CP.

Protocolo estandarizado y afectación del MRC					
Variables	MRCn		MRCp		p
	N = 14		N = 19		
<b>Recidiva</b>	<b>8</b>	<b>57,1%</b>	<b>17</b>	<b>89,5%</b>	<b>0,047</b>
Recidiva locorregional	3	21,4%	8	44,4%	0,266
<b>SLE</b>	<b>13,0</b>	<b>10,0-25,0</b>	<b>7,0</b>	<b>3,0-10,0</b>	<b>0,038</b>
<b>SM</b>	<b>26,0</b>	<b>13,0-47,0</b>	<b>12,0</b>	<b>8,5-15,5</b>	<b>0,032</b>
<b>SG 1 año</b>	<b>13</b>	<b>92,9%</b>	<b>10</b>	<b>52,6%</b>	<b>0,044</b>
SG 3 años	3	21,4%	3	16,7%	1

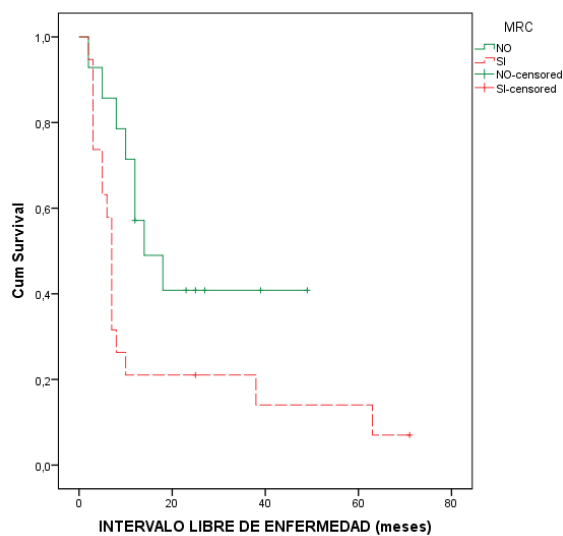
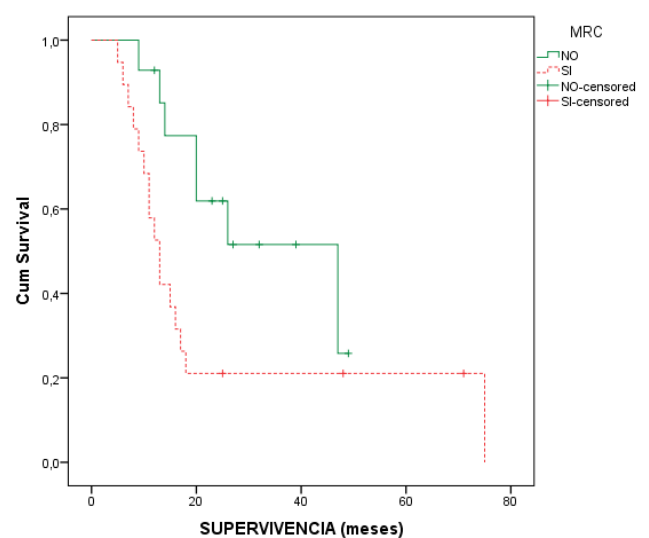
MRCn: Margen de resección circunferencial negativo. MRCp: Margen de resección circunferencial positivo. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SM: Supervivencia mediana. SG: Supervivencia global.

Se realizó después un análisis de supervivencia en relación al SLE y a la SM de los pacientes con MRCp y MRCn evidenciando también en este caso diferencias significativas en los dos grupos como ilustrado en la tabla 30 y en la Fig. 42a-b.

**Tabla 30.** Análisis de SLE y de SM en relación a la afectación del MRC en CP.

Afectación del margen de resección circunferencial				
Variables	Mediana	IC 95%	Log-Rank	P
N = 33				
<b>SLE</b>			<b>4,511</b>	<b>0,034</b>
MRCn	13,0	4,1-23,8		
MRCp	7,0	6,1-7,7		
<b>SM</b>			<b>4,692</b>	<b>0,030</b>
MRCn	26,0	18,2-75,8		
MRCp	12,0	10,1-15,8		

IC: Intervalo de confianza. MRCn: Margen de resección circunferencial negativo. MRCp: Margen de resección circunferencial positivo. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SM: Supervivencia mediana.

**Fig. 42.a.** SLE en relación al MRC**Fig. 42.b.** SM en relación al MRC

## **V. DISCUSIÓN**



## 1. Factores pronósticos tras DPC en cáncer de páncreas

Una serie de características clínicas y patológicas como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, el CG, el grado histológico, la invasión microvascular, linfática y perineural y la radicalidad de la resección han sido estudiadas como factores pronósticos, relacionados con el CP.

Estas características, en la mayoría de los estudios se suelen asociar a un peor pronóstico oncológico a largo plazo en análisis univariado, sin embargo cuando se realizan los análisis multivariados, los resultados son discordantes (Tabla 31). Hay que tener en cuenta que la elección de los distintos factores pronósticos a analizar en los distintos estudios es aleatoria, por lo tanto no existe uniformidad en el análisis de las distintas series.

Lo que cabe resaltar es que no existe ningún factor que se presente de forma constante en todos los trabajos.

**Tabla 31.** Revisión de análisis multivariado de factores pronósticos relacionados con el CP.

Factores pronósticos a largo plazo en adenocarcinomas pancreáticos								
Autor	Año	Margen	Tamaño	pN	CG	Invasión perineural	Invasión microvascular	Diferenciación
M. Sierzega (228)	2006	<b>&lt;0,01</b>	NE	NS	<b>0,04</b>	NE	NE	<b>0,04</b>
T.M. Pawlick (195)	2007	NS	<b>0,03</b>	NE	<b>0,02</b>	NS	NS	NS
M.V. Perini (229)	2008	NE	NE	NE	NE	<b>0,03</b>	NE	<b>0,04</b>
F. Campbell (224)	2009	NS	<b>0,04</b>	NE	<b>0,01</b>	NE	NE	NS
S.M. Robinson (196)	2012	NS	NE	NS	<b>0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	NS	NS
H. Takahashi (230)	2012	NE	NE	<b>0,02</b>	NE	<b>0,02</b>	NE	NE
B. J. John (192)	2013	NS	NS	<b>0,04</b>	<b>0,01</b>	NS	NS	NS
S.G. Farid (231)	2014	<b>&lt;0,01</b>	---	NS	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,03</b>	NS
E. Buc (232)	2014	---	---	---	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>	---	---
<b>Nuestro estudio</b>	2016	NS	NS	NS	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	NS	NS

NE: No especificado; NS: No significativo; CG: Cociente ganglionar.

## 1.1. Afectación ganglionar y cociente ganglionar (CG)

La afectación ganglionar representa la consecuencia de la migración de las células tumorales al sistema linfático y generalmente se asocia a una afectación tumoral peripancreática (111). Aunque una serie de trabajos muestran una correlación entre la afectación ganglionar y un peor pronóstico oncológico (147,230,233), pacientes pN1 pueden presentar supervivencias prolongadas, a la vez que se han descritos intervalos libres de enfermedad cortos en pacientes pN0 (234-236).

Un estudio del grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center estudió la afectación ganglionar (pN) y la correlación entre el número de ganglios afectos y el pronóstico oncológico. Se observó una asociación entre la presencia de por lo menos 2 ganglios positivos y el pronóstico oncológico a largo plazo (237). Otros grupos, como el de Buc et al. (232) estudiaron la afectación ganglionar en relación al mecanismo de invasión, por contigüidad o por diseminación linfática, describiendo distintos niveles de afectación ganglionar en los tumores peripancreáticos: ganglios peripancreáticos, ganglios alrededor de estructuras vasculares como la AH o la AMS y ganglios paraórticos. Los primeros y más cercanos se solían afectar por contigüidad mientras que los demás se afectaban por diseminación linfática, asociándose estos últimos a un empeoramiento del pronóstico (232). Estos hallazgos evidencian la debilidad de la pN como factor pronóstico a largo plazo, y están respaldados por otros trabajos (111,238-240) en los que se demuestra que la afectación de ganglios peripancreáticos aislados puede presentar un pronóstico a largo plazo similar a los pacientes pN0 (241).

La relación entre el número total de ganglios afectos y el número total de ganglios estudiados, también conocido como CG es un parámetro no sólo cuantitativo sino también cualitativo. Evalúa a la vez la afectación ganglionar, la extensión de la enfermedad y la relación con el número de ganglios analizados, es decir la calidad de la linfadenectomía y del análisis anatomopatológico. En los últimos años se ha demostrado su asociación con la supervivencia a largo plazo en el cáncer de estómago (242-244) y en el de colon (245-247), además en diversos trabajos recientes se ha estudiado su relación con el CP.

Uno de los primeros autores a investigar la relación entre el CG y el pronóstico oncológico fue Berger (248) que en su trabajo en 2004 demuestra como un  $CG > 0,15$  se asocia a un aumento del SLE ( $p = 0,013$ ) y de la supervivencia ( $p = 0,037$ ) en pacientes sometidos a DPC por adenocarcinomas pancreáticos. Posteriormente Sierzega et al. (228) analizan la

relación entre el aumento del CG y la supervivencia llegando a la conclusión de que un CG > 0,20 se asociaba de forma significativa tanto en el estudio univariado como en el multivariado. Los distintos estudios que se han ido publicando en la literatura han ido utilizando el punto de corte de 0,15 o de 0,20 sin llegar a establecer una clara referencia (195,196,228,231,232,236,248-250).

Cuando hemos revisado la literatura, el CG aparece como el factor que más frecuentemente se ha relacionado en estudios multivariados con el pronóstico oncológico del CP.

En nuestro estudio, en el subgrupo de los CP, la simple afectación ganglionar (pN1) se relacionaba en el estudio univariado tanto con una menor SLE ( $p = 0,025$ ) como con una menor SM ( $p = 0,034$ ) sin embargo en el estudio multivariado no se confirmaba su asociación. El CG15 representaba uno de los dos únicos factores pronósticos en todo el estudio que se relacionaba tanto con la SLE ( $p = 0,001$ ) como con la supervivencia ( $p = 0,001$ ) no sólo en el estudio univariado sino también en el multivariado (HR 3,53; IC 95% 1,38 – 8,98,  $p = 0,008$  y HR 2,92; IC 95% 1,19 – 7,17,  $p = 0,019$ , respectivamente).

En este contexto nuestra serie añade evidencia a las recientes publicaciones que investigan la relevancia pronóstica del CG cuyo valor, actualmente, no es contemplado en ningún protocolo para la toma de decisiones de los tratamientos adyuvantes post-operatorios.

## 1.2. Infiltración perineural, linfo-vascular

Otras características patológicas que han sido repetidamente estudiadas en la literatura son la invasión perineural, linfática y microvascular. El mesopáncreas presenta una elevada densidad de tejido neural y linfo-vascular y la afectación de estos refleja la agresividad local del tumor.

La invasión perineural se define como la presencia de tejido tumoral a lo largo del epineuro, perineuro, o endoneuro de las células de tejido nervioso y suele ser en las distintas series superior al 70% (37,195,251). Se ha relacionado con una de-diferenciación tumoral, un aumento de la tasa de recidiva local (230,252) y una disminución de la supervivencia a largo plazo (232,253,254). Perini et al. (229) en su serie identifican la invasión perineural, junto con la dediferenciación tumoral como factores pronósticos independientes en el adenocarcinoma pancreático. Estos hallazgos fueron validados posteriormente por otros

autores (196,231,232,255). En el estudio reciente de Takahashi (230) en la que se estudian los factores pronósticos en pacientes sometidos a DPC tras QRT neoadyuvante basada en Gemcitabina, la invasión perineural se confirma como el principal factor pronóstico relacionado con la recidiva en la cavidad abdominal, por lo que los autores sugieren que podría constituir una característica patológica relacionada no sólo con un peor pronóstico sino también con una resistencia a los regímenes de QRT basados en Gemcitabina. En la misma serie se evalúa también la relación entre la invasión perineural y la radicalidad oncológica, evidenciando la presencia de invasión perineural en muchos pacientes a pesar de resecciones R0.

En nuestra revisión de la literatura la invasión perineural, junto con el CG, ha sido el otro factor pronóstico que más frecuente se ha relacionado de forma independiente con peores resultados oncológicos en el CP.

La invasión microvascular aunque se presente con menor frecuencia en los especímenes quirúrgicos en las diferentes series (256) también se ha relacionado con un peor pronóstico oncológico (228). Farid et al. (231) en su serie describen la invasión microvascular junto con la invasión perineural y el CG como factores pronósticos independientes relacionados con la supervivencia.

En nuestra serie, en el grupo de adenocarcinomas pancreáticos, se encuentra una relación significativa, en el análisis univariado, tanto en la invasión perineural como en la invasión microvascular y linfática, sin embargo en el estudio multivariado exclusivamente la invasión perineural se asocia con una mayor tasa de recidiva tumoral (HR 23,9; IC 95% 1,24 – 434,92,  $p = 0,035$ ), una menor SLE (HR 13,38; IC 95% 1,62 – 109,97,  $p = 0,016$ ) y una menor SM (HR 10,25; IC 95% 1,19 – 88,06,  $p = 0,034$ ).

### **1.3. Radicalidad de la resección y margen de resección circunferencial (MRC)**

En los CP, siempre ha sido sorprendente que a diferencia de otros tumores digestivos, resecciones aparentemente oncológicas, con tasas de R0 del 70-75 %, no se traduzcan en una mayor supervivencia que las resecciones R1 (166,201,202). En los análisis multivariados de las series más recientes que estudian el pronóstico oncológico del CP, solamente en dos trabajos (228, 231) la radicalidad de la resección se ha demostrado como

un factor pronóstico independiente. La variabilidad entre las tasas de resección R0/R1 y sus relaciones con el pronóstico a largo plazo siempre ha sido sorprendente, y podría ser el reflejo de una falta de estandarización, incluso en la definición de los diferentes márgenes de resección de la pieza quirúrgica.

En nuestra serie, la afectación del MRC a pesar de relacionarse con el pronóstico oncológico en el estudio univariado, tampoco representa un factor pronóstico independiente en el modelo de Cox. Un posible factor de confusión podría ser la inclusión de pacientes cuyos márgenes de resección no era estudiados según un protocolo estandarizado como comentado posteriormente.

## 1.4. Diferenciación tumoral

La diferenciación tumoral es considerada según algunos autores un relevante factor pronóstico de la historia natural del CP. Una serie de artículos (228,257), entre los cuales se encuentran el estudio ESPAC (258) y un metaanálisis del 2008 (256) reflejan una asociación estadísticamente significativa con la SG. El trabajo de Sierzga (228) describe la diferenciación tumoral como un factor pronóstico independiente asociado al pronóstico tumoral. Sin embargo los datos presentes en la literatura son contradictorios, la asociación no se confirma en todas la series y no existe consenso sobre correlación con el pronóstico tumoral. Un factor de confusión a tener en cuenta es que algunos estudios para aumentar la significatividad estadística suelen agrupar los tumores bien y moderadamente diferenciados y los pobremente e indiferenciados. Al presentar la variable diferenciación cuatro categorías distintas, los distintos estudios las han agrupado de forma distinta consiguiendo resultados contradictorios.

En nuestra serie, en la que se analizó el grado de diferenciación considerando primero los cuatro grupos por separado y en un segundo momento agrupando los tumores pobremente diferenciados e indiferenciados, y comparándolos con los bien y moderadamente diferenciados, sin embargo no se observó significación estadística en el estudio univariado, ni en relación a la SLE, ni a la SG.

## 1.5. Resección vascular

Hoy en día la resección venosa vascular, no representa un criterio de irresecabilidad de los adenocarcinomas periampulares sino uno de los criterios que define los tumores borderline según el tipo de vaso afecto y su extensión. Aunque sigue abierta la discusión si pacientes con afectaciones venosas limitadas deberían de ser sometidos directamente a cirugía, o primero a un tratamiento neoadyuvante, la mayoría de los autores aprueba las resecciones venosas con el fin de aumentar la supervivencia. Un estudio retrospectivo multicéntrico de 2012 sobre 3.582 pacientes asoció la resección vascular a una mayor morbilidad perioperatoria, sin embargo trabajos posteriores, como el estudio multicéntrico inglés de Elberm et al. sobre 1.070 pacientes con adenocarcinomas estadios T3 (259) no confirma dichos hallazgos. En su análisis no se demuestra un aumento de las complicaciones perioperatorias y tampoco una peor supervivencia. Los factores que en el análisis multivariado se asociaron a un peor pronóstico oncológico son las relaparotomías, el tamaño tumoral, las resecciones R1, la afectación linfonodal y la infiltración perineural. En un reciente metaanálisis (260) se demuestra que las resecciones venosas sí se asocian a un mayor tiempo quirúrgico, sangrado intraoperatorio y afectación linfonodal ( $p > 0,001$ ), pero una menor incidencia de fístula pancreática ( $p = 0,01$ ), probablemente en relación a la consistencia fibrótica del páncreas en pacientes con tumores borderline o sometidos a un tratamiento neoadyuvante y ausencia de diferencias en cuanto a la supervivencia al año y a los 3 años. Se observaron únicamente diferencias en cuanto a la supervivencia a los 5 años ( $p = 0,03$ ). Además cuando se compararon los pacientes con resecciones R0 con o sin afectación vascular y los R1, se observó un aumento significativo de la supervivencia en el grupo de los R0 ( $p < 0,001$ ) indicando que, a pesar de la resección vascular, hace falta intentar conseguir un margen negativo de resección.

En nuestra serie no se ha demostrado un peor pronóstico oncológico en pacientes sometidos a resecciones vasculares. Estos hallazgos están en línea con los anteriormente expuestos y confirman la seguridad y el buen pronóstico oncológico de los pacientes sometidos a resecciones vasculares.

## 1.6. Variables analíticas preoperatorias

Además de las características patológicas del tumor y de la agresividad local, otros factores preoperatorios se han relacionados con un peor pronóstico oncológico. Los CP se suelen asociar a una activación del sistema inflamatorio y un estado de inmunosupresión y los pancreáticos especialmente se han visto relacionados más que otros tumores gastrointestinales, como el gástrico o el colorrectal, a esta condición (261). La neutrofilia, la trombocitosis y la linfopenia se han asociado en varios estudios a un peor pronóstico, así como el cociente plaquetas/linfocitos (PL) y neutrófilos/linfocitos (NL) preoperatorios (262,263). Un reciente metaanálisis que analizaba 1.804 pacientes de 11 estudios demostró que el NL se relacionaba con un empeoramiento de la SG (HR 2,61; IC 95%: 1,68 – 4,06). El NL5 se ha usado como punto de corte en distintos trabajos (264-267) y se ha relacionado con cambios significativos en la supervivencia, por lo tanto se decidió utilizarlo como valor de referencia para nuestro análisis. Análogamente, el PL150 se ha relacionado recientemente tanto en el análisis univariado como en multivariado con la SG y SLE (266,268).

Estos hallazgos se han analizados en nuestro estudio, sin embargo no han alcanzado la significación estadística en el estudio univariado.

## 2. Estudio anatomopatológico estandarizado

Como ya se ha comentado, los estudios recientes han observado una amplia variación en las tasas de resección R0 tras DPC debido a la falta de consenso internacional en la definición de afectación de los márgenes microscópicos de resección, la definición de lo que constituye el MRC en las piezas de DPC y la falta de un protocolo estándar para el examen de estas piezas (168).

### 2.1. Definición de los márgenes de resección (MR)

Como ya hemos comentado, el estudio de las piezas de DPC presenta 4 márgenes quirúrgicos a estudiar: 1) márgenes luminales (proximal gástrico o duodenal y distal yeyunal); 2) MT pancreático; 3) margen de la vía biliar, y 4) margen pancreático circunferencial o radial. Los tres primeros se identifican fácilmente en la pieza quirúrgica pero el MRC ha presentado diferentes interpretaciones en la literatura y se han encontrado 28 distintos nombres para definir los márgenes circunferenciales (167).

En general, se pueden distinguir dentro del MRC un MA, un MM que corresponde al surco de la VMS y que se ha definido en la literatura con diferentes denominaciones (margen del proceso uncinado, margen mesentérico, margen retroperitoneal) y el MP, en íntimo contacto con la AMS (164,172).

Cuando valoramos los diferentes márgenes incluidos en el MRC, es importante considerar que el MA no es un verdadero margen ya que no se disecciona en la cirugía y no podemos actuar sobre él. Por el contrario, los MM y MP son los que el cirujano secciona y pueden encontrarse infiltrados más frecuentemente (164,210,269). Son estos márgenes en los que podemos como cirujanos mejorar su disección para conseguir una resección oncológica óptima.

Series recientes hacían hincapié en el análisis según un protocolo estandarizado de la pieza quirúrgica tras DPC en Europa, América, Asia y Australia, seguían identificando los MP y MM de distintas formas, como se muestra en la tabla 32.



**Tabla 32.** Márgenes de resección y técnica de tallado. Adaptada de (270).

Márgenes de resección y técnica de tallado												
Autor	Año	Tallado	MT	MP	MM	M.AMS	M.VMS	Unc	MA	MB	M.Pr	M.Dis
C. Verbecke (172)	2006	Axial	✓	✓			✓		✓	✓	✓	✓
T. J. Howard (271)	2006	NE	✓	✓						✓	✓	✓
C.P. Raut (166)	2007	Perpendicular AMS	✓			✓				✓		
A. Westgaard (269)	2008	Perpendicular Margen retroperitoneal	✓	✓						✓	✓	✓
I. Espósito (205)	2008	Axial	✓	✓			✓		✓	✓	✓	✓
K.V. Menon (174)	2009	Axial	✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓
D.K. Chang (272)	2009	Longitudinal y axial	✓			✓	✓			✓	✓	✓
F. Campbel (224)	2009	Axial	✓	✓	✓					✓	✓	✓
N.B. Jamieson	2010	Transverso	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓
J.L. Gnerlich (273)	2012	NE	✓	✓			✓	✓		✓		
B.M. Rau (227)	2012	Axial	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓
N.B. Jamieson (274)	2013	Transverso	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓
B.K. John (192)	2013	Axial	✓	✓			✓		✓	✓	✓	✓
C.W. Kimbrough (275)	2013	Coronal	✓	✓								
T. Sugiura (276)	2013	Radial	✓	✓		✓				✓		
I.T. Konstantinidis (277)	2013	Perpendicular Ducto pancreático	✓	✓		✓				✓		
L.. Sabater (207)	2014	Axial	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓
A. Mathur (278)	2014	Perpendicular	✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓
T.C. Pang (279)	2014	NE	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓
J.R. Delpero (226)	2014	Axial	✓	✓		✓	✓			✓	✓	✓
F. Gebauer (208)	2015	Axial	✓		✓		✓		✓	✓		
<b>Nuestro estudio</b>	2016	Axial	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓

MT: margen de transección; MP: margen posterior; MM: margen medial; M.AMS: margen AMS; M.VMS: margen VMS; Unc: margen uncinado; MA: margen anterior; MB: margen biliar; M.Pr: margen proximal (gástrico); M.Dis: margen distal (yeyunal). NE: no especificado.

Una reciente reunión de consenso por el Grupo de Estudio Internacional de Cirugía de Páncreas (ISGPS, por sus siglas en inglés) (280) en tumores resecables borderline recomiendan que hay que estudiar un mínimo de 7 márgenes, que incluyen los MA, MP, del surco de la VMS (M.VMS), de la AMS (M.AMS), el MB y los márgenes entéricos proximal y distal (M.Pr y M.Dis, respectivamente).

Nuestro estudio siguió el protocolo descrito por el grupo de Verbeke (168) definido a partir de una reunión con el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de La Princesa que consiste en la tinción multicolor de los márgenes de resección pancreáticos según un código de colores. Así, nuestro protocolo consistió en la tinción del MA en rojo, del MM en amarillo, del MP en azul y del borde de sección pancreático en negro. Asimismo se toman muestras de los márgenes de transección de vía biliar, estómago/duodeno y yeyuno. A partir de Marzo de 2009 se aplicó este protocolo a las piezas de DPC de pacientes intervenidos de tumor periampular.

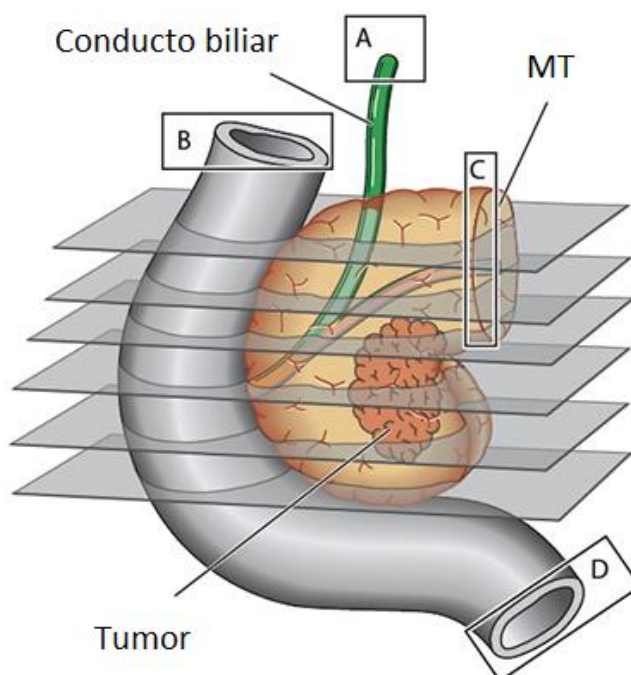
## 2.2. Forma de tallado de la pieza de DPC

Como ya comentamos, existe gran diversidad en las técnicas de tallado de la pieza quirúrgica: cortes axiales, perpendiculares, coronales o mixtos (168, 171, 205, 207, 210, 269) (Fig. 22) (Tabla 32). Tradicionalmente se ha procedido a la apertura longitudinal del conducto pancreático principal (169,170) que produce una distorsión de la pieza y dificulta la valoración de los márgenes de resección. En muchos estudios no se especifica cómo se realiza el tallado del páncreas o se pintan sólo alguno de los márgenes con tinta china.

La American Joint Comission of Cancer (AJCC) ya en su sexta edición aconseja realizar secciones perpendiculares al margen pintado (281). Westgaard (269) en 2008 propone la sección paralela al borde retroperitoneal y, posteriormente, secciones perpendiculares a la misma.

Tras los estudios de Verbecke (168,172-179) en la Universidad de Leeds se ha estandarizado una nueva técnica de tallado, con una técnica de corte axial, que consiste en realizar secciones seriadas de la cabeza pancreática en un solo plano, perpendiculares al eje longitudinal del duodeno. Esta técnica es fácil de realizar y permite el estudio de múltiples secciones que favorecen un extensivo estudio de la lesión y su relación con las estructuras anatómicas y márgenes quirúrgicos.

Nuestro protocolo sigue estas directrices y consiste en la sección de la pieza en un plano perpendicular al eje duodenal mediante cortes seriados en sentido craneocaudal y perpendicular al eje duodenal longitudinal con el fin de evaluar tamaño del tumor en 3 dimensiones, la relación con las estructuras anatómicas y su relación con los MRC (Fig. 43).



**Fig. 43.** Tallado de la pieza de DPC con la sección de la pieza en un plano perpendicular al eje duodenal, identificando las relaciones con el tumor con el MRC, y el MB (A), el M.Pr (B), el MT (C) y el M.Dis (D). Adaptada de (282).

### 2.3. Definición de afectación del margen de resección (MR)

Uno de los aspectos más importantes en el protocolo es definir la afectación microscópica del margen de resección y del verdadero R1. En la literatura también existen diferencias en cuanto a su definición que dificultan la comparación entre las series publicadas. Aunque muchos centros en Europa y Australia han adoptado el margen mínimo de 1 mm para definir una resección R0 (168,172,192,205,208,224,226,269,282,283), algunos centros siguen utilizando la definición de margen mínimo de 0 mm (166,209,210,227,271,275,278) o sea, se define el margen positivo solo cuando contacta con el mismo MR (Tabla 33).

**Tabla 33.** Tasa de R0 en pacientes sometidos a DPC en función de la definición de afectación del MR. Adaptada de (270).

Tasa de R0 en función de la distancia de tumor al margen			
Autor	Año	R0: 1 mm	R0: 0 mm
T. J. Howard (271)	2006		70%
C.P. Raut (166)	2007		83%
B.M. Rau (227)	2012		48%
C.W. Kimbrough (275)	2013		73%
A. Mathur (278)	2014		75%
C. Verbecke (172)	2006	15%	
A. Westgaard (269)	2008	55%	
I. Espósito (205)	2008	24%	
K.V. Menon (174)	2009	19%	
D.K. Chang (272)	2009	48%	64%
F. Campbel (224)	2009	21%	
N.B. Jamieson (225)	2010	26%	
J.L. Gnerlich (273)	2012	66%	
N.B. Jamieson (274)	2013	28%	
B.K. John (192)	2013	26%	
T. Sugiura (276)	2013	64%	
I.T. Konstantinidis (277)	2013	36%	
T.C. Pang (279)	2014	42%	
J.R. Delpero (226)	2014	32%	70%
F. Gebauer (208)	2015	48%	
<b>Nuestro estudio</b>	2016	29%	

En los trabajos de Delpero (226) y Chang (272) y tras la revisión de la literatura mostrada en la tabla 33, se evidencia un aumento de la tasa de R0 cuando se define el margen afecto como lesión que contacta con el mismo (R0: 0 mm)

La revisión reciente de Konstantinidis (277) que de forma retrospectiva comparaba 169 pacientes con una resección R0 con el tumor localizado a menos de 1 mm del MRC con 170 pacientes con tumor en directo contacto con el tumor, encontró diferencias significativas en cuanto a SG mediana (35 meses vs 16 meses,  $p < 0,001$ ) (277). Sin embargo, no se

encontraron diferencias cuando se compararon los R0 con aquellas lesiones localizadas entre 0 y 1mm. Dichos resultados están avalados por otras series que demuestran los mismos hallazgos (226,273,284).

No obstante, Chang et al. (272) en su serie analizaron la relación entre la distancia del tumor del margen de resección y demostraron que solamente las resecciones R1 con tumores a menos de 1,5 mm se relacionan con un aumento de la supervivencia en comparación con los R0. De forma similar, Jamieson et al. (274) en su serie relaciona la SG con la distancia del tumor al MR, demostrando que sólo los R1 definidos como tumoraciones localizadas entre 1,5 mm y el MR, presentaban diferencias significativas en la SG en comparación con los R0.

En la misma línea van los hallazgos de John (192) donde se analiza la SG en relación con la distancia del tumor y el MR, encontrando una relación significativa sólo en lesiones localizadas a menos de 1 mm del MR ( $p = 0,01$ ). Dicha asociación con la SG pierde la significatividad estadística cuando se excluyen la lesiones localizadas entre el MR y 1mm. Hallazgos similares se encuentran en el trabajo del Gebauer (208) donde solo aquellas lesiones localizadas a menos de 2 mm ( $p = 0,04$ ) presentaban un asociación significativa con la SG.

En el estudio de Campbell et al. (224) se hace una distinción entre los tumores con afectación directa de margen y con tumor que se localiza a 0-1 mm del mismo, o con “afectación equívoca del margen” que en su serie constituyen 57 (45%) del total de 128 casos (78%) clasificados como R1. Cuando se comparan los “verdaderos R1” con los R1 con tumores localizados entre el MR y 1 mm no se encuentra diferencias significativas.

En el estudio multicéntrico de Delpero et al. (226) se define la distancia del tumor al margen, describiendo cuatro grupos: contacto con el margen (35 de 150 R1, el 23%), a menos de 1 mm (91 de 150, el 61%), a menos de 1,5 mm (94 de 150, el 63%) a menos de 2 mm (107 de 150, el 71%). Sin embargo no se encuentra una relación entre la afectación del MR y la SG.

En la reunión de consenso del ISGPS (280) en tumores resecables borderline ha sugerido un margen de 1 mm para considerar una resección R0. Aunque cada vez se acepta como óptimo el margen de 1 mm, se han propuesto que márgenes libres de 1,5 mm (272,274) y de 2 mm podrían ser un factor pronóstico superior para la SG (208).

En nuestro estudio se consideró como margen de resección positivo aquellos tumores que se localizaban a menos de 1 mm del margen. Se evidenciaron solamente dos casos de afectación de margen de resección entre 0-1 mm por lo tanto no se realizó un estudio

comparativo entre la supervivencia del grupo del MRCp y los pacientes con afectación del margen a menos de 1 mm.

### 3. Afectación del MRC (Tasa de resección R0/R1)

#### 3.1. Afectación del MRC antes y después de la aplicación de un PE

En la cirugía oncológica, la obtención de un margen de resección R0 siempre se ha considerado una condición *sine qua non* para una extirpación quirúrgica de alta calidad. La resección R1 o sea con invasión microscópica del margen de resección, abarca en la literatura una amplia franja, oscilando del 16 al 85% (161-166), que no se suele traducir en una menor supervivencia que las resecciones R0 (166,201,202). La variabilidad entre las tasas de resección R0/R1 y sus relaciones con el pronóstico a largo plazo siempre ha sido sorprendente, y podría ser el reflejo de una falta de estandarización, incluso en la definición de los diferentes márgenes de resección de la pieza quirúrgica.

A partir de 2006, Verbeke pone de manifiesto estas dificultades de la manipulación, tallado e identificación de los márgenes de resección de las piezas quirúrgicas (172). Su grupo establece un protocolo de estudio estandarizado de los tumores periampulares, conocido como protocolo patológico de Leeds (LEPP) (174) adoptado posteriormente por el Royal College of Pathologists (RCP). En sus trabajos (172,174) describe detalladamente su protocolo de estudio estandarizado y demuestra que la tasa de afectación del MRC al realizar el tallado con un procedimiento estandarizado y más cuidadoso pasa de un 53% a un 85% ( $p = 0,009$ ).

Los mismos resultados fueron confirmados por otros autores (Tabla 34) dentro de los cuales destaca el grupo de Büchler en el trabajo de Esposito (205) en el que las tasas de afectación pasaron de un 14% al 76% ( $p < 0,001$ ). En este caso a diferencia del estudio de Verbeke, se analizan exclusivamente los adenocarcinomas pancreáticos.

Campbell et al. (224) en su serie de 167 que también analizan exclusivamente los adenocarcinomas pancreáticos sometidos a DPC, describen una tasa de resección R1 del 79% ( $p = \text{NS}$ ).

Gaedake y colaboradores (206) confirman ulteriormente los resultados anteriormente descritos, analizando un grupo de tumores periampulares, sometidos a DPC cuyas piezas se estudiaban según las guías del RCP y los compara con su grupo histórico estudiado según un protocolo tradicional, demostrando un aumento de la tasa de R1 del 50 al 71%.

Jamieson et al. (225), al analizar una serie consecutiva de pacientes sometidos a DPC por adenocarcinomas exclusivamente pancreáticos y estudiados según un PE, describen una tasa de R1 del 74%.

Rau y colaboradores (227) en su estudio sobre 125 pacientes donde se incluían también pancreatectomías distales y totales, describe una tasa de R1 del 51% tras la instauración de un PE.

John y colaboradores (192) demuestran una tasa de R1 del 74% en pacientes sometidos a DPC por CP.

Sabater et al. (207) en su serie que incluía también tumores corpocaudales y pancreatectomías totales, describió un aumento de la tasa de R1 tras la introducción de un protocolo anatomopatológico estandarizado del 22% al 53% ( $p = 0,003$ ).

En 2014 se publicó un estudio multicéntrico francés, dirigido por Delpero (226) que estudiaba la afectación de los márgenes de resección tras la aplicación de un protocolo de estudio anatomopatológico en una serie de hospitales franceses. En este trabajo se analiza no sólo la simple afectación del MRC sino también la distancia de la tumoración del MRC. Cuando se consideraban como positivos tumores a menos de 1 mm del margen de resección se apreciaron tasas de afectación del margen de resección del 61%.

Finalmente Gebauer et al. (208) en su serie en la que se describía la implantación de un protocolo de estudio anatomopatológico estandarizado según las directrices de Verbeke, describe un aumento de la tasa de R1 del 13 al 52%.

Resultados similares se confirman en una serie de otros trabajos que sin embargo no utilizan protocolos patológicos estandarizados (224,225,269,285).



**Tabla 34.** Tasa de afectación del MRC en piezas analizadas según el protocolo anatomopatológico estandarizado de Leeds (LEEPP)

<b>Afectación MRC en piezas estudiadas según el LEEPP</b>				
<b>Autor</b>	<b>Año publicación</b>	<b>N</b>	<b>R1 antes protocolo</b>	<b>R1 con protocolo</b>
C. Verbecke (172)	2006	26	53%	85%
I. Espósito (205)	2008	111	14%	76%
K.V. Menon (174)	2009	27	NE	82%
F. Campbel (224)	2009	163	NE	79%
J. Gaedcke (206)	2010	65	50%	71%
N.B. Jamieson (225)	2010	109	NE	74%
B. Rau (227)	2012	94	NE	51%
B.K. John (192)	2013	70	NE	74%
N.B. Jamieson (274)	2013	217	NE	72%
L. Sabater (207)	2014	68	22%	53%
J. Delpero (226)	2014	150	NE	61%
F. Gebauer (208)	2015	118	13%	52%
<b>Nuestro estudio sobre tumores periampulares</b>	2016	109	18%	42%
<b>Nuestro estudio sobre CP</b>	2016	63	23%	57%

LEEPP: protocolo patológico de Leeds; MRC: margen de resección circunferencial; NE: no especificado; CP: cáncer de páncreas

En nuestra serie, considerando el conjunto de todos los tumores periampulares se aprecia un aumento significativo de la tasa de afectación del MRC, del 18% antes de la aplicación del PE, al 41,7% tras la aplicación del PE ( $p = 0,010$ ). La mayoría de los tumores con MRC positivo estaban representados por adenocarcinomas pancreáticos: de los 20 pacientes con MRCp sólo uno estaba representado por un CC, todos los demás presentaban un origen pancreático. Cuando analizamos exclusivamente el grupo de adenocarcinomas pancreáticos se apreció un aumento de la afectación del MRC aún más marcado, de un 23,3% a un 57,5% ( $p = 0,010$ ).

La relevancia clínica de estos resultados es considerable. La mayoría de los ensayos clínicos más recientes que están estudiando el valor de la quimioterapia adyuvante como el

CONKO-001 (125), el RTOG-9704 (127) o el ESPAC-3 (128) estratifican el riesgo de recidiva y la supervivencia considerando como R0 pacientes que no han sido estudiados según un PE y entonces no son “reales R0”. Por lo tanto la aplicación de un PE no sólo permitiría homogeneizar la variabilidad entre las tasas de R1 publicadas en la literatura, sino también replantear las indicaciones de los tratamientos adyuvantes y sobre todo el papel de la RT en los distintos regímenes postoperatorios.

### **3.2. Afectación del MRC en relación al origen del tumor**

Mientras que en su primer estudio en 2006 Verbeke analiza el grupo de los tumores periampulares en su conjunto, en un segundo estudio publicado en 2009 (175), sobre 83 pacientes, se realiza también un análisis por origen del tumor, describiendo la tasa de afectación del MRC en los distintos tumores periampulares. Se reporta una afectación del MRC en los CP del 76%, de los CC del 72%, prácticamente similar al grupo anterior y del 25% en los CAmp.

En la serie de Westgard et al. (269) se describe una afectación del MRC en el 45% de los CP, en el 59% de los CC y en el 24% de los CAmp.

En la serie de Gaedcke y colaboradores (206) se describe una afectación del MRC en el 83% de los adenocarcinomas pancreáticos, bastante superior a la de los CC (42%) y a la de los tumores de los CAmp (43%).

En el estudio de Rau et al. (227), también se describen resecciones R1 en el 51% de los adenocarcinomas pancreáticos, pero en el 29% de los CC y en el 20% de los tumores ampulares (Tabla 35).

En las demás estudios revisados, se incluían exclusivamente adenocarcinomas pancreáticos.

**Tabla 35.** Tasa de afectación del MRC en especímenes analizados con protocolo anatomopatológico estandarizado según origen del tumor.

<b>Afectación del MRC en tumores periampulares en relación al origen del tumor</b>					
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>CP</b>	<b>CAmp</b>	<b>CC</b>
C. Verbecke (172)	2006	26	76%	25%	72%
A. Westgaard (269)	2008	40	45%	24%	59%
K.V. Menon (174)	2009	83	81%	25%	71%
J. Gaedcke (206)	2010	65	83%	43%	42%
B.M. Rau (227)	2012	94	51%	20%	29%
<b>Nuestro estudio</b>	2016	109	57%	--	17%

MRC: Margen de resección circunferencial. CP: cáncer de páncreas; CAmp: Cáncer de la ampolla de Vater; CC: colangiocarcinoma.

En nuestra serie se confirma la diferente afectación del MRC en relación el origen tumoral. En los pacientes estudiados según un PE se identifica un MRC positivo en el 57,5% de los adenocarcinomas pancreáticos, mientras que de los demás tumores periampulares sólo se observó la afectación del MP de un colangiocarcinoma (16,6%).

### 3.3. Afectación del MRC en relación a los distintos márgenes

A la hora de analizar la afectación de los distintos márgenes en la gran mayoría los estudios, los márgenes más frecuentemente afectados en las resecciones R1 fueron el posterior y el medial.

En los estudios de Verbeke (172, 175) los márgenes más frecuentemente positivos eran el posterior (66% y 75%, en la primera y segunda serie respectivamente), seguidos por el medial (39% y 44%) y por el anterior (8% y 22%). Solamente en el 6% de los casos en ambas series se apreciaba una afectación del MT. Este dato, según los autores, se debe a que el análisis en fresco, intraoperatorio, del margen de resección no se realizaba de forma rutinaria en el centro, sólo en caso de dudas. En ambos estudios un margen de resección

positivo se asociaba frecuentemente con una afectación de más de uno de los MRC. En relación al subtipo histológico y al margen afecto, los tumores pancreáticos eran los que presentaban más frecuentemente una afectación multifocal. En el caso de los tumores ampulares, el margen más afectado era el posterior mientras que solamente en un caso observaron afectación del MM y en el caso de los CC, en ningún caso se observó afectación del MA.

Revisando los estudios que analizaban la pieza de DPC según el protocolo LEEPP (Tabla 36), se vio que en el estudio de Esposito (205), análogamente al anterior, se apreciaba una afectación más prevalente del MP y MM (47% y 68%, respectivamente) siendo el medial más frecuentemente positivo que el posterior. Solamente en el 8% de los casos se apreció una afectación del MA, asociado siempre, excepto en un paciente, a una concomitante afectación del MP o MM. En el 4% de los pacientes se detectó un MT positivo.

Campbell y colaboradores (224) describen una tasa de afectación del MP del 69%, del medial del 50% y del de transección del 30%. Los autores en su discusión argumentan esta cifra tan elevada refiriendo que la mayoría de los especímenes presentaban una afectación muy focal del margen y que solamente en el 5% se apreciaba una afectación aislada, mientras que en todos los demás, se encontraba en el contexto de una afectación multifocal.

En el estudio de Gaedake et al. (206) se hace una distinción entre MP y mesopáncreas resultando positivos, en su conjunto en el 48,2% de los casos; el MM resultó positivo solamente en el 4,8%, el anterior en el 21,7% y el de transección en el 13,3%.

En el estudio de Jamieson et al. (225) como en el de Esposito el margen más frecuentemente afectado era el medial, en el 45,9% de las piezas, seguido por el posterior en el 44%, el anterior en el 36,7% y el pancreático de transección en el 13,7%.

En la serie de Rau et al. (227) el margen más afectado resultó ser el posterior en el 38,4% de las piezas y, como en el estudio anterior, se apreció una tasa relativamente alta de afectación del margen pancreático, en el 11,2%.

Resultados similares se aprecian en el trabajo de John et al. (192) con una afectación del 46% del MP y del 47% del MM.

En el estudio de Sabater et al. (207) no se hace una clara diferenciación entre el MM y el posterior, se habla de un margen retroperitoneal cefálico afecto en 51% de los casos y de un posterior corporocaudal (en relación a las pancreatectomías distales) afecto en el 53%, mientras que la afectación del MA se aprecia sólo en un 3% de los casos.

En el estudio de Delpero (226) no se hace referencia a los distintos márgenes.

En el reciente estudio de Gebauer (208) el margen más afectado fue el medial, en el 42% de las piezas, seguido por el posterior, en el 9%.

**Tabla 36.** Tasa de afectación de los distintos MRC en piezas analizadas con el protocolo anatomopatológico estandarizado de Leeds (LEEPP), en relación a los distintos márgenes.

<b>Afectación del MRC en pieza estudiadas según el LEEPP, en relación a los distintos márgenes</b>					
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>N</b>	<b>MP</b>	<b>MM o M.VMS</b>	<b>MT</b>
C. Verbecke (172)	2006	26	66%	39%	6%
I. Espósito (205)	2008	111	47 %	68%	8%
K.V. Menon (174)	2009	27	75%	44%	6%
F. Campbel (224)	2009	163	69 %	50%	30%
J. Gaedcke (206)	2010	65	48%	5%	13%
N.B. Jamieson (225)	2010	109	44%	46%	14%
B. Rau (227)	2012	94	38%	NE	11%
B.K. John (192)	2013	70	46%	47%	3%
N.B. Jamieson (274)	2013	217	47%	54%	12,1%
L. Sabater (207)	2014	68	51-53%	NE	3%
J. Delpero (226)	2014	150	NE	61%	NE
F. Gebauer (208)	2015	118	19%	42%	9%
<b>Nuestro estudio sobre tumores periampulares</b>	2016	109	37%	28%	2%
<b>Nuestro estudio sobre CP</b>	2016	63	51%	39%	3%

LEEPP: acrónimo del inglés “Leeds Pathology Protocol”; MP: margen posterior; MM: margen medial; M.VMS: margen de la VMS; MT: margen de transección. NE: no especificado.

Un reciente metaanálisis publicado en 2015 por Chandrasegaram (270) revisó 19 estudios que analizaban los MR tras DPC según un PE siguiendo las directrices de la ISGPS. Se

observó que los márgenes más frecuentemente afectados en la resección R1 cuando se empleó la técnica de tallado axial fueron M.VMS, afecto en el 50% de las resecciones R1 en 5 de 6 estudios en los que este margen se estudiaba (172,174,192,205,226) y el MP en alrededor del 50% de resecciones en 5 de 8 estudios (172,174,205,208,224-226,274). Solamente tres estudios (224,226,274) evaluaban la afectación del M.AMS, positivo en el 36-54% de las resecciones R1. Todos los estudios evaluaron el margen de resección del cuello de páncreas que osciló de 4 a 30% de las resecciones R1.

Cuando se emplearon otras técnicas de tallado, el margen más frecuentemente afecto fue el M.AMS en el 48-78% de las resecciones R1 en 4 estudios (273,276,277,279) que estudiaban este margen. Tres estudios (273,276,277) notificaron afectación del MP en alrededor 30% de las resecciones R1. Dos estudios (273,277) mostraron afectación del M.VMS en el 26 y 63%, respectivamente. Cuatro estudios (273,276,277,279) estudiaron la afectación del margen de resección pancreático que osciló entre el 10 al 39%.

En la tabla 37 se presenta un resumen de los resultados relativos a la afectación de los siete márgenes descritos por el ISGPS en los diferentes estudios.

**Tabla 37.** Tasa de afectación de los diferentes márgenes de resección en piezas de DPC analizadas según un protocolo anatomopatológico estandarizado. Adaptada de (270).

Afectación del MRC según la clasificación descrita por el ISGPS								
	MP	M.AMS	M.VMS	MT	MB	MA	M.Pr	M.Dis
Porcentaje	43,3%	55,7%	43,4%	19,2%	3,1%	18,1%	2,3%	0%
Total	395 sobre 911	517 sobre 928	297 sobre 684	225 sobre 1169	20 sobre 980	88 sobre 416	13 sobre 549	0 sobre 417

ISGPS: acrónimo del inglés: “International Study Group of Pancreatic Surgery”; MP: margen posterior; M.AMS: margen AMS; M.VMS: margen VMS; MT: margen de transección; MA: margen anterior; MB: margen biliar; M.Pr: margen proximal (gástrico); M.Dis: margen distal (yeyunal).

En nuestra serie, se corrobora la mayor afectación del MM y MP. Específicamente se observó una tasa de afectación del MP del 51,5% y del 39,4% del MM, en el grupo de los CP. En el único CC con un MRCp resultó afecto el MM. El MA resultó afecto solamente en cuatro casos, y el MT en un solo caso. Se trataba de un paciente que, como comentado previamente, dio como positivo en el estudio tras inclusión en parafina, sin embargo se consideró libre de infiltración tumoral en el estudio intraoperatorio.

Existe discusión en la literatura si realizar o no un estudio rutinario intraoperatorio del margen de resección. Una reciente revisión multicéntrica retrospectiva (286) de 1.388 pacientes sometidos a DPC concluye que el análisis rutinario y la ampliación del margen de resección no se asocia a cambios significativos en la supervivencia cuando se comparan los pacientes en los que se ha ampliado el margen y los que no. Lo que no se tiene en cuenta en este estudio es que la afectación del MT se puede presentar en el contexto de una afectación tumoral multifocal o no del MRC. La afectación multifocal representa como se ha descrito en los distintos estudios el escenario más frecuente y en estos casos la ampliación del margen no consigue la obtención de una verdadera resección R0. Sin embargo, en aquellos pacientes que presentan una afectación unifocal del MT, la ampliación de la resección, obteniendo un verdadero R0, sí que podría añadir ventajas en cuanto a la supervivencia.

## 4. Otros hallazgos en el estudio anatomopatológico estandarizado

La introducción de un PE, además de promover un estudio más detallado y homogéneo de los márgenes de resección, favorece también un estudio más preciso de la pieza en general.

Varios estudios en la literatura como el de Pawlik et al. (195), observan que aquellos pacientes con una afectación pN0 pero con una identificación de menos de 12-15 ganglios en el examen histopatológico presentan un peor pronóstico que aquellos pacientes pN0 pero con un mayor número de ganglios analizados, probablemente en relación a una infraestadificación de la enfermedad (236,249,287).

En nuestra serie, ya sea en el grupo de todos los tumores periampulares como en el de los adenocarcinomas pancreáticos se identificaron diferencias significativas en cuanto al número de ganglios aislados ( $17 \pm 7,1$  vs  $8 \pm 6,6$ ,  $p < 0,001$ ). Al no haber cambiado en nuestra unidad desde el comienzo del estudio, ni la técnica quirúrgica ni los cirujanos que realizaban las intervenciones, estos resultados se pueden interpretar como una mejora del análisis de la pieza quirúrgica tras la introducción del PE.

En el estudio, además, en el grupo de CP, se identificaron también diferencias significativas en los informes anatomopatológicos tanto en la tasa de pN1 ( $p = 0,044$ ), como en la tasa de detección de invasión microvascular ( $p = 0,020$ ), superior cuando la pieza se analizó según un PE. Es probable que este hallazgo también se pueda relacionar con un análisis global más detallado de la pieza de DPC tras la introducción del PE.

Estos resultados, como comentando anteriormente en relación al MRC presentan importantes implicaciones pronósticas. Por un lado, las diferencias en cuanto a la tasa de pN1 presenta importantes implicaciones en cuanto a la decisión de suministrar o no tratamiento adyuvante postoperatorio. Por otro lado, se ve afectada la relación entre el número de ganglios positivos y analizados, conocida como CG, que se considera según numerosos autores como un factor pronóstico independiente a largo plazo.



## 5. Recurrencia, supervivencia, SLE y relación con la afectación del MRC

### 5.1. Recurrencia y SLE

La mayoría de los trabajos publicados no hace referencia a la tasa de recidiva y a la SLE, centrándose en el análisis de la SG.

Esposito et al. (205) describieron una tasa de recurrencia locorregional del 10% en la resecciones R1, mientras que Gnerlich et al. (273) observaron tasas ligeramente más altas con un 27% en los R0 y un 39% en los R1 ( $p = 0,04$ ). Rau et al. (227) describieron un 61% de recidivas globales en R0 y 91% en R1 ( $p > 0,006$ ), mientras que cuando se analizaban las recurrencias locorregionales las cifras alcanzaban un 46% en R0 vs 63% en R1 ( $p = \text{NS}$ ). El trabajo de Sugiura et al. (276) es el que se describe la mayor diferencia entre las tasas de recidivas locorregionales cuando se comparaban los R0 con los R1, notificando un 8% y 50% respectivamente ( $p > 0,001$ ).

Todos los estudios descritos están realizados considerando como R1 aquellas resecciones en las que el tumor se encontraba a menos de 1 mm del MR. El trabajo de Raut et al. (166) difiere de los anteriores porque considera positivos aquellos márgenes directamente en contacto con la tumoración. Se describe una tasa de recurrencia local del 8% en R0 y 7% ( $p = \text{NS}$ ) en R1 mientras que la recurrencia a distancia era respectivamente de 42% y 45% ( $p = \text{NS}$ ).

La SLE se analizó solamente en los estudios de Sugiura et al. (276) y John et al. (192) sin embargo, en ninguno de los dos la radicalidad de la resección determinó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SLE.

En nuestro estudio, se apreció una tasa de recidiva global del 89,5% en el grupo MRCp tras la instauración del PE vs 57,1% en el grupo NoPE ( $p = 0,047$ ). El 44,4% de las recurrencias del grupo PE estaban representadas por recidivas locorregionales, tasa que bajaba al 21,4% en el grupo control, pero en este caso sin apreciar diferencias estadísticamente significativas.

Cuando se analizó la SLE, se apreciaron diferencias en relación a la radicalidad de la resección (13 meses en MRCn vs 7 en MRCp,  $p = 0,032$ ) que se confirmaron posteriormente

en el análisis de la curva de SLE según Kaplan-Meier: se siguió apreciando una asociación significativa entre la afectación del MRC y la SLE ( $p = 0,034$ ).

Nuestra serie demuestra una clara asociación entre la afectación del MRC y la tasa de recidiva y la SLE en CP sometidos a DPC, cuya piezas de resección fueron estudiadas según un PE. Sin embargo, consideramos que estudios multicéntricos, prospectivos y con muestras de mayor tamaño, deberían confirmar estos hallazgos. Sería importante que se evaluara en análisis multivariados la relación entre el MRC, en comparación los demás factores pronósticos, con las localizaciones de la recidiva, distinguiendo recidivas locales, locorregionales y sistémicas, así como la SLE. La valoración de la relación de los distintos factores pronósticos tras la instauración de un PE y la recidiva locorregional, a distancia y la SLE es la única forma de evaluar la real utilidad y eficacia de los regímenes de QRT adyuvante.

## 5.2. Supervivencia

En la serie de Verbeke et al. (175) cuando se estudia la relación entre la supervivencia y la afectación del MRC de los tumores periampulares se realizó un análisis por subgrupos de los distintos orígenes tumorales. En cuanto a los adenocarcinomas pancreáticos se describe una relación significativa entre la disminución de la supervivencia y la afectación del MRC ( $p = 0,046$ ). No se aprecian diferencias entre la afectación del MRC y la SM en los grupos de los tumores de CAmp, CC y CD.

En la mayoría de los trabajos revisados, se confirma esta relación evidenciada por Verbeke entre la afectación de los MR y la SG.

Como ilustrado en la tabla 38, en las series de Raut (166), Campbell (224), Jamieson (225), Kimbrough (275), Pang (279) y Sabater (207) se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la radicalidad de la resección y la SG.

En el estudio de Gnerlich (273) se analiza no solo la relación entre la radicalidad de la resección y la SG, sino también los distintos márgenes y su relación con la supervivencia, encontrando una relación significativa exclusivamente en la afectación del MP y la SG ( $p = 0,001$ ).

Como explicado anteriormente, en las series de Konstantinidis (277), John (192), Delpero (226) y Gebauer (208) se analizan además de la relación entre la radicalidad de la resección y la SG, el impacto de la distancia entre el tumor y el margen de resección con la SG.

En la serie de Konstantinidis et al. (277) se apreciaron diferencias significativas en la SG cuando se comparaban los R0 y R1 ( $p < 0,001$ ), definidos como aquellas lesiones localizadas a menos de 1 mm del MR. Sin embargo, no se encontraron diferencias cuando se compararon los R0 con aquellas lesiones localizadas entre 0 y 1 mm. En el trabajo de John (192) se analiza la SG en relación a de la distancia del tumor al MR y se encuentra una relación significativa sólo en las lesiones localizadas a menos de 1 mm del MR ( $p = 0,01$ ). Dicha asociación pierde la significatividad estadística cuando se excluyen la lesiones localizadas entre el MR y 1 mm. Hallazgos similares se encuentran en los trabajos de Chang et al. (272) y Jamieson et al. (274) en los que tumores localizados a menos de 1,5 mm del margen de resección presentaban relación significativa con la supervivencia y también en la serie de Gebauer et al. (208) donde este límite asciende hasta 2 mm. Dichos hallazgos confirman la robustez de la definición de R1 como lesiones localizadas a menos de 1mm del margen de resección y ponen en cuestión si ampliar o no la amplitud de dicho margen.

Por otro lado, otros trabajos no confirman la relación entre la SG y las resecciones R1. Los estudios de Westgaard (269), Esposito (205) y Sugiura (276) y Delpero (226) no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la afectación de los MR y la supervivencia.

En un estudio de Westgaard et al. (269) se analiza exclusivamente el impacto de la afectación del margen retroperitoneal tras la introducción de un PE, en 114 pacientes con carcinomas periampulares, sometidos a DPC. Se analizan primero los resultados de todo el grupo de tumores periampulares y luego por separado exclusivamente los adenocarcinomas pancreáticos. Se observa un aumento significativo de la supervivencia entre los R0 y los R1 en los tumores periampulares ( $p < 0,001$ ), pero no se mantiene la misma asociación cuando se evalúan por separado los adenocarcinomas pancreáticos, presentando los R0 una SM de 22 meses, mientras que los R1 de 18 meses.

En el estudio de Esposito et al. (205) no se calculó la SM por el corto seguimiento de los pacientes; la supervivencia al año del grupo R0 fue del 86% mientras que en el grupo R1 fue del 64% que no alcanza la significación estadística.

En la serie de Sugiura et al. (276) se analiza la SG en relación a las resecciones R1 con margen afecto a menos de 1mm o en contacto directo con el tumor y en ninguno de los dos casos se encuentran diferencias significativas cuando se comparan con los R0.

En el estudio multicéntrico de Delpero et al. (226), en el que se evalúa la tasa de afectación del MRC considerando como positivo un margen con el tumor localizado a 2 mm, no se obtienen diferencias significativas en cuanto a la SG, 32,9 meses en los R0 vs 17,7 meses en los R1, ni en cuanto a la supervivencia a los dos años, 59,3% en los R0 vs 44,6% en los R1.

**Tabla 38.** Supervivencia en relación a la afectación del MRC.

<b>Supervivencia en relación a la afectación MRC en CP</b>				
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>R0</b>	<b>SM R0 vs R1</b>	<b>P</b>
C. Verbecke (172)	2006	15% (R0 1 mm)	37 vs 11 meses	0,04
C.P. Raut (166)	2007	83% (R0 0 mm)	27 vs 21 meses	0,02
A. Westgaard (269)	2008	55% (R0 1 mm)	1,3 vs 0,8 años	NS
I. Espósito (205)	2008	24% (R0 1 mm)	30 vs 19 meses	NS
K.V. Menon (174)	2009	19% (R0 1 mm)	NE	NE
D.K. Chang (272)	2009	48% (R1 1,5 mm)	R0 1,5 mm: 19 vs 13 meses	0,04
		64% (R0 0 mm)	R0 mm: 19 vs 13 meses	NS
F. Campbel (224)	2009	21% (R0 1 mm)	25 vs 15 meses	0,01
N.B. Jamieson (225)	2010	28% (R0 1 mm)	26 vs 16 meses	0,01
J.L. Gnerlich (273)	2012	66% (R0 1 mm)	21 vs 16 meses	0,03
B.M. Rau (227)	2012	48% (R0 0 mm)	18 vs 13 meses	0,04
N.B. Jamieson (274)	2013	17% (R0 1,5 mm)	63 vs 16 meses	<0,001
B.K. John (192)	2013	26% (R0 1 mm)	22 vs 16 meses	0,01
C.W. Kimbrough (275)	2013	73% (R0 0 mm)	22 vs 15 meses	0,004
T. Sugiura (276)	2013	64% (R0 1 mm)	26 vs 23 meses	NS
I.T. Konstantinidis (277)	2013	36% (R0 1 mm)	35 vs 15 meses	<0,001
L. Sabater (207)	2014	51-53% (R0 1 mm)	22 vs 16 meses	0,04
T.C. Pang (279)	2014	42% (R0 1 mm)	29 vs 23 meses	0,04
J.R. Delpero (226)	2014	32% (R0 1 mm)	R0 1 mm: NE	NE
		70% (R0 0 mm)	R0 0 mm: 32 vs 17 meses	NS
F. Gebauer (208)	2015	48% (R0 2 mm)	17 vs 13 meses	0,04
<b>Nuestro estudio en CP</b>	2016	43% ( R0 1 mm)	26 vs 12 meses	0,03

MRC: Margen de resección circunferencial; CP: cáncer de páncreas; NS: no significativo; NE: no especificado.

En nuestra serie, a la hora de analizar el impacto de la afectación del MRC en los pacientes estudiados según un PE nos dimos cuenta de que el origen histológico de la tumoración difería de forma significativa los dos grupos MRCp y MRCp. Por lo tanto, al poder representar un factor de confusión, como en el estudio de Verbeke, se decidió realizar un análisis por subgrupos. Se centrará la discusión en el análisis de los adenocarcinomas pancreáticos.

Se apreciaron diferencias significativas en la SM (26 meses vs 12,  $p = 0,032$ ) y cuando posteriormente se analizaron las curvas de supervivencia según el análisis de Kaplan-Meier, se siguió apreciando una asociación significativa entre la afectación del MRC y la supervivencia ( $p = 0,030$ ).

No se realizó un estudio multivariado de los factores relacionados con el pronóstico oncológico, por las limitaciones del corto seguimiento del grupo de estudio del PE. alguna de las variables, como la ausencia de invasión perineural y un CG < 15% no se presentaba en ningún paciente fallecido, en el momento del cierre del estudio. Dichos hallazgos constituían un sesgo tanto el estudio univariado como el multivariado.

En cuanto a la SM aunque en la mayoría de los trabajos se aprecia un aumento significativo en relación con los R1 tras la introducción de un PE, los datos no son unívocos. Ha de tenerse en cuenta que la mayoría de las series son estudios retrospectivos que incluyen muestras limitadas y presentan un seguimiento corto. Algunas además incluyen en su análisis tumores periampulares así como adenocarcinomas pancreáticos de la cabeza y del páncreas distal. Otros factores a considerar son la diferencia en las mismas definiciones de los MR, y que solamente en algunos estudios hacen referencia al empleo de QRT neoadyuvante o adyuvante que podría constituir un factor de confusión a la hora de interpretar los datos.

En definitiva, a pesar de que nuestra serie confirma una robusta asociación entre la afectación del MRC y el pronóstico a largo plazo, consideramos que harían falta más estudios prospectivos, multicéntricos, para confirmar dichos hallazgos.

## **6. Puntos fuertes y Limitaciones del estudio**

### **6.1. Puntos fuertes**

Se trata de la única serie descrita en la literatura española de tumores periampulares sometidos a DPC, estudiados mediante un protocolo anatomopatológico estandarizado que incluye un análisis de la tasa de recidiva, de la SLE y de la SG.

El carácter prospectivo de la recogida de datos del grupo de estudio disminuyó los riesgos relacionados con la pérdida de datos en dicha muestra.

El equipo de profesionales sanitarios encargados del cuidado de los pacientes tanto en el grupo de estudio (PE) como el grupo control (NoPE) ha sido el mismo, homogeneizando ambas muestras y estableciendo la introducción del protocolo patológico estandarizado como la única intervención aplicada.

Los resultados obtenidos son concordantes con la literatura actual mostrando que el modelo presentado posee validez externa, por lo tanto es un modelo reproducible en nuestro medio.

### **6.2. Limitaciones**

El presente estudio se realizó en un único centro hospitalario y el carácter retrospectivo de la recogida de datos del grupo control histórico se puede asociar con pérdidas de datos, sobre todo en el seguimiento a largo plazo.

En el grupo de estudio, debido a la baja incidencia de casos de CP y el limitado seguimiento a largo plazo, la potencia estadística puede haber sido insuficiente para la valoración de algunas variables o factores. Además en el grupo PE no se pudo realizar un análisis multivariado de los factores relacionados con la SG y la SLE debido al limitado seguimiento.

No se realizó un análisis de los nuevos factores pronósticos molecular y por lo tanto no se tuvieron en cuenta a la hora de realizar el análisis multivariado de los factores relacionados con el pronóstico oncológico.

La falta de homogeneidad en relación a los diferentes estudios patológicos estandarizados presentes en la literatura y a la misma definición del margen de resección hace que nuestros resultados puedan no ser extensibles a otros centros donde no se aplica el LEEPP.

## 7. Nuevas líneas de investigación y aplicación

A pesar de los intentos de grupos como el de Verbeke de estandarizar la nomenclatura de los márgenes de resección, la misma definición del margen de resección, así como las técnicas de tallado y análisis de la pieza, todavía falta homogeneidad en las distintas series publicadas en la literatura. La difusión de los criterios propuestos por el ISGPS, con la descripción de un mínimo de siete márgenes de resección (MT, MP, M.AMS, M.VMS, MA, MB, entérico proximal y distal), podrán permitir una comparación de los varios estudios con el fin de evaluar el peso real de la afectación del MR con el pronóstico oncológico.

El desarrollo y la difusión de técnicas de tallado axiales para el estudio de la pieza, aunque esté ganando popularidad en Europa, no consigue el mismo consenso en el resto del mundo. Dicha técnica de tallado podría además favorecer además estudios comparativos entre las secciones transversales de la pruebas de imágenes preoperatorias y los cortes histológicos (288) aumentando el grado de correlación radiológico-patológico y evitando intervenciones innecesarias.

Establecer un punto de corte para la definición de la resecciones de tipo R1 representa una de las prioridades de la comunidad científica en los próximos años. Aunque el margen de 1 mm parece relacionarse con una mayor fuerza respecto al pronóstico oncológico (270), series recientes indican que este margen habría de ampliarse hasta 1,5 o 2 mm (208,272,274).

Asimismo un análisis de las relaciones entre los distintos MR y el pronóstico oncológico en largas series multicéntricas añadiría importante información sobre la relevancia clínica de la afectación de cada uno de ellos. Si el MA no representa un verdadero margen, sobre el cual el cirujano no puede actuar, la asociación entre el MP o el MM y el pronóstico oncológico implicaría importantes cambios, como la posibilidad de un análisis intraoperatorio de la pieza de resección con el fin de ampliar la resección quirúrgica.

Otra línea de investigación está representada por la relación entre la afectación del MR y la tasa de recurrencia y la SLE, distinguiendo la recurrencia locorregional de la sistémica. La mayoría de los estudios carecen de estas informaciones, y estos resultados podrían ayudar en la elección del mejor régimen de tratamiento adyuvante, así como si utilizar o no esquemas de RT.

Si a pesar de homogeneizar los informes patológicos la importancia del MR no se confirmara en análisis multivariados de estudios multicéntricos randomizados controlados, otros factores pronósticos pre y postoperatorios deberían de ser tomados en consideración a la hora de evaluar los distintos regímenes de neoadyuvancia y adyuvancia perioperatoria en el CP. Cabe destacar también que la afectación del MRC en nuestra serie se ha relacionado con una mayor tasa de T3, un mayor porcentaje de pN1 y de invasión linfática y perineural. Estos hallazgos indican que los pacientes con MR positivos presentan tumores con un comportamiento biológico más agresivo.

El CG y la invasión perineural, como confirmado en distintas series (195,196,228,231,232,236,248-250,253,254), parecen estar demostrando resultados prometedores a la hora de predecir el pronóstico oncológico. Sin embargo, se tratan de marcadores pronósticos postoperatorios. La evaluación de los marcadores analíticos, como el NL y PL, no ha alcanzado la significación estadística en nuestro estudio. La evaluación de marcadores moleculares, que no ha sido llevada a cabo en nuestra serie, representa otro importante campo en desarrollo (289-291) que podría aportar en un futuro próximo importante información sobre el pronóstico oncológico de los pacientes con CP.



## **VI.- CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. Al aplicar un protocolo estandarizado en las piezas de DPC, la tasa de afectación del margen de resección circunferencial aumentó de un 18% a un 41,7% en tumores periampulares y de un 23% a un 57,5% en cáncer de páncreas.
2. El estudio estandarizado de la pieza quirúrgica mejora la información del informe anatomopatológico al aumentar el número de ganglios identificados en la pieza (de 9 a 18); la tasa de pN1 (de 33% a 60%) y la tasa la infiltración microvascular (de 50% a 61%).
3. Los márgenes afectos más frecuentemente tras la aplicación de un protocolo estandarizado en las piezas de cáncer de páncreas fueron el margen posterior en el 51,5% y el margen medial en el 39,4% de los casos.
4. La afectación del margen de resección circunferencial se asoció con mayor frecuencia de resección vascular, con un tumor más avanzado, con mayor afectación de ganglios linfáticos y de infiltración linfática y perineural.
5. La afectación del margen de resección circunferencial es un factor pronóstico negativo en cáncer de páncreas: se asocia a un aumento de la tasa de recidiva (de 57% a 89%) y a una disminución de la SLE (de 13 a 7 meses), de la SM (de 26 a 12 meses) y de supervivencia al año de la cirugía (de 93% a 53%).
6. El cociente ganglionar (CG15) y la invasión perineural son factores de riesgo independientes relacionados con la tasa de recidiva, la SLE y la SG en carcinoma de páncreas.
7. La aplicación de un protocolo estandarizado de estudio de la pieza quirúrgica en cáncer de páncreas permite mejorar la fiabilidad y reproducibilidad de los resultados y podrá influir en el algoritmo terapéutico post-quirúrgico de estos pacientes.

## **VII.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Sabiston DC, Townsend CM. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
2. Schwartz SI, Brunnicardi FC. Schwartz's principles of surgery. 9th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2010.
3. Netter FH. Atlas of human anatomy. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010.
4. O'Morchoe CC. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech*. 1997;37:456-77.
5. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatectomy. *Surgery*. 2003;133:521-7.
6. Davenport HW. Physiology of the digestive tract. 4th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1977.
7. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56-v68.
8. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765-81.
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86.
10. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCare-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8:773-83.
11. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998;7:67-91.
12. Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1635-44 e5; quiz e103.
13. Anderson MA, Zolotarevsky E, Cooper KL, Sherman S, Shats O, Whitcomb DC, et al. Alcohol and tobacco lower the age of presentation in sporadic pancreatic cancer in a dose-dependent manner: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1730-9.
14. Aranha GV, Hodul PJ, Creech S, Jacobs W. Zero mortality after 152 consecutive pancreaticoduodenectomies with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg*. 2003;197:223-31; discussion 31-2.
15. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*. 2009;301:2553-62.
16. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 2012;106:603-7.

17. Fisher WE. Diabetes: risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World J Surg.* 2001;25:503-8.
18. Mancuso TF, el-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med.* 1967;9:277-85.
19. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, Kraft P, Stampfer MJ, Michaud DS, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:82-91.
20. Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature. *Mutat Res.* 2009;681:299-307.
21. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg.* 2010;44:293-311.
22. Humphris JL, Johns AL, Simpson SH, Cowley MJ, Pajic M, Chang DK, et al. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer.* 2014;120:3669-75.
23. Weiss FU. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. *Front Physiol.* 2014;5:70.
24. Rebours V, Levy P, Ruzsniwski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2012;44:8-15.
25. Korsse SE, Harinck F, van Lier MG, Biermann K, Offerhaus GJ, Krak N, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet.* 2013;50:59-64.
26. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-53.
27. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res.* 2008;14:7151-7.
28. Win AK, Young JP, Lindor NM, Tucker KM, Ahnen DJ, Young GP, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2012;30:958-64.
29. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA.* 2009;302:1790-5.
30. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Ghadirian P, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2012;107:2005-9.
31. Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1310-6.
32. Biankin AV, Kench JG, Dijkman FP, Biankin SA, Henshall SM. Molecular pathogenesis of precursor lesions of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathology.* 2003;35:14-24.

33. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:579-86.
34. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1:306-16.
35. Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:224-32.
36. Fisher WE, Muscarella P, Boros LG, Schirmer WJ. Gastrointestinal hormones as potential adjuvant treatment of exocrine pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol*. 1998;24:169-80.
37. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1199-210; discussion 210-1.
38. Pancreatic Section BSoG, Pancreatic Society of Great B, Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great B, Ireland, Royal College of P, et al. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut*. 2005;54 Suppl 5:v1-16.
39. Morris-Stiff G, Taylor MA. Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:88-9.
40. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1987;47:5501-3.
41. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg*. 2009;198:333-9.
42. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:105-19.
43. Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, Lee JE, Krishnan S, Wang H, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2014;16:430-8.
44. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2012;23:1713-22.
45. Berger AC, Garcia M, Jr., Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol*. 2008;26:5918-22.
46. Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford)*. 2012;14:658-68.

47. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology*. 2014;146:291-304 e1.
48. Brennan DD, Zamboni GA, Raptopoulos VD, Kruskal JB. Comprehensive preoperative assessment of pancreatic adenocarcinoma with 64-section volumetric CT. *Radiographics*. 2007;27:1653-66.
49. Buchs NC, Chilcott M, Poletti PA, Buhler LH, Morel P. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol*. 2010;16:818-31.
50. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Gines MA, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:492-501.
51. Klauss M, Schobinger M, Wolf I, Werner J, Meinzer HP, Kauczor HU, et al. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: initial results. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5827-32.
52. Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY, Lou WH. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:170-5.
53. Miller FH, Rini NJ, Keppke AL. MRI of adenocarcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:W365-74.
54. Low G, Panu A, Millo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. *Radiographics*. 2011;31:993-1015.
55. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, Ross WA, Bhutani MS, Tamm EP, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:73-80.
56. Santo E. Pancreatic cancer imaging: which method? *JOP*. 2004;5:253-7.
57. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP*. 2013;14:484-97.
58. Boujaoude J. Role of endoscopic ultrasound in diagnosis and therapy of pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3662-6.
59. Chang KJ. State of the art lecture: endoscopic ultrasound (EUS) and FNA in pancreatobiliary tumors. *Endoscopy*. 2006;38 Suppl 1:S56-60.
60. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Kalia A, Davidson BR. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD009323.

61. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:690-5.
62. Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F, et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg.* 2007;246:932-7; discussion 7-9.
63. Murakami K. FDG-PET for hepatobiliary and pancreatic cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol.* 2011;2:229-36.
64. Buck AC, Schirrmeister HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I, et al. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? *J Nucl Med.* 2001;42:721-5.
65. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:794-804.
66. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362:129-37.
67. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1727-33.
68. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology for Pancreatic Adenocarcinoma-v.1. 2014; <http://www.nccn.org>.
69. Vauthey JN, Dixon E. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1725-6.
70. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology.* 2014;270:248-60.
71. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer.* 1987;60:2284-303.
72. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935;102:763-79.
73. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:935-49; discussion 49-50.
74. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1106-15.



75. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg.* 1996;224:342-7; discussion 7-9.
76. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, Cleary KR, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg.* 1998;85:611-7.
77. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg.* 1996;223:154-62.
78. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, Gloor B, Carvalho E, Jacobs DO, et al. Concomitant vascular reconstruction during pancreatectomy for malignant disease: a propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10,206 patients. *JAMA Surg.* 2013;148:331-8.
79. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146:959-62.
80. Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, Goto T, Shirakawa S, Ajiki T, et al. A prospective randomized comparison between pylorus- and subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. *J Surg Oncol.* 2014;109:690-6.
81. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 1999;86:603-7.
82. Kozushek W, Reith HB, Waleczek H, Haarmann W, Edelmann M, Sonntag D. A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 1994;178:443-53.
83. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Knaebel HP, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD006053.
84. Jaek D BK, Bachellier P, Weber JC, Asensio T, Wolf P. Exéresis pancreaticefálicas: duodenopancreatectomías cefálicas (DPC). EMC.40-880-B.
85. Hackert T, Buchler MW, Werner J. Current state of surgical management of pancreatic cancer. *Cancers (Basel).* 2011;3:1253-73.
86. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1995;222:580-8; discussion 8-92.
87. Topal B, Fieuws S, Aerts R, Weerts J, Feryn T, Roeyen G, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:655-62.

88. Hallet J, Zih FS, Deobald RG, Scheer AS, Law CH, Coburn NG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2015;17:113-22.
89. Gomez T, Palomares A, Serradilla M, Tejedor L. Reconstruction after pancreatoduodenectomy: Pancreatojejunostomy vs pancreaticogastrostomy. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6:369-76.
90. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2000;232:419-29.
91. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg*. 1997;226:632-41.
92. Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*. 2014;370:2014-22.
93. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:766-72; discussion 72-4.
94. Jaek D BK, Bachellier P, Weber JC, Asensio T, Wolf P. Pancreatectomías izquierdas o distales. *EMC* 40-880-D.
95. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc*. 1994;8:408-10.
96. Stauffer JA, Rosales-Velderrain A, Goldberg RF, Bowers SP, Asbun HJ. Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. *HPB (Oxford)*. 2013;15:149-55.
97. Satyadas T, Kanhere HA, Lauder C, Maddern GJ. Evolution in technique of laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a decade long experience from a tertiary center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17:367-8.
98. Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Vaithiswaran V, Senthilnathan P, Parthasarathi R, et al. Evolution in techniques of laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a decade long experience from a tertiary center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16:731-40.
99. Gumbs AA, Rodriguez Rivera AM, Milone L, Hoffman JP. Laparoscopic pancreatoduodenectomy: a review of 285 published cases. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1335-41.
100. Corcione F, Pirozzi F, Cuccurullo D, Piccolboni D, Caracino V, Galante F, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: experience of 22 cases. *Surg Endosc*. 2013;27:2131-6.

101. Correa-Gallego C, Dinkelspiel HE, Sulimanoff I, Fisher S, Vinuela EF, Kingham TP, et al. Minimally-invasive vs open pancreaticoduodenectomy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg*. 2014;218:129-39.
102. Qin H, Qiu J, Zhao Y, Pan G, Zeng Y. Does minimally-invasive pancreaticoduodenectomy have advantages over its open method? A meta-analysis of retrospective studies. *PLoS One*. 2014;9:e104274.
103. Shrikhande SV, Sivasanker M. Laparoscopic pancreatoduodenectomy: How far have we come and where are we headed? *World J Gastrointest Surg*. 2015;7:128-32.
104. Glanemann M, Shi B, Liang F, Sun XG, Bahra M, Jacob D, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol*. 2008;6:123.
105. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:79-86.
106. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery*. 1973;73:307-20.
107. Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19:230-41.
108. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg*. 1998;228:508-17.
109. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. 2002;236:355-66; discussion 66-8.
110. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005;138:618-28; discussion 28-30.
111. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2007;94:265-73.
112. O'Sullivan A, Kocher HM. Pancreatic cancer. *Clin Evid (Online)*. 2007;2007.
113. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.

114. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg.* 2007;245:443-51.
115. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138:8-13.
116. Fernandez-Cruz L, Sabater L, Fabregat J, Boggi U. Complicaciones después de una pancreaticoduodenectomía. *Cir Esp.* 2012;90:222-32.
117. Kawai M, Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surg Today.* 2010;40:1011-7.
118. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg.* 1997;226:248-57; discussion 57-60.
119. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007;142:20-5.
120. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007;142:761-8.
121. Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Isaji S, et al. Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas.* 2004;28:219-30.
122. Altekruse SF, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
123. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985;120:899-903.
124. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-10.
125. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:267-77.
126. Saif MW. New developments in the treatment of pancreatic cancer. Highlights from the "44th ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. May 30 - June 3, 2008. *JOP.* 2008;9:391-7.
127. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1019-26.

128. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1073-81.
129. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011;47:1676-81.
130. Ren F, Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? *Pancreatology*. 2012;12:162-9.
131. Liao WC, Chien KL, Lin YL, Wu MS, Lin JT, Wang HP, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:1095-103.
132. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2008;143:75-83.
133. Redmond KJ, Wolfgang CL, Sugar EA, Ahn J, Nathan H, Laheru D, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the distal pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3112-9.
134. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest*. 2007;25:267-73.
135. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, Muratore A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1201-8.
136. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Takahashi H, Gotoh K, Yamada T, et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009;250:88-95.
137. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2088-96.
138. Heinrich S, Schafer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg*. 2008;248:1014-22.
139. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7:e1000267.
140. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008;206:833-46; discussion 46-8.

141. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403-13.
142. Tinchon C, Hubmann E, Pichler A, Keil F, Pichler M, Rabl H, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Acta Oncol*. 2013;52:1231-3.
143. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist*. 2014;19:266-74.
144. Katz MH, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2787-95.
145. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Sasaki Y, Iwanaga T, Matayoshi Y, et al. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch Surg*. 1994;129:1075-80.
146. Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1128-33.
147. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:123-32.
148. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, Gourgou S, Hua A, Mery-Mignard D, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol*. 2003;14:481-9.
149. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25.
150. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369:1691-703.
151. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1960-6.
152. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, Schmidt W, Wolff RA, Deutsch J, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2610-6.

153. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8033-40.
154. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol*. 2010;28:3605-10.
155. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*. 2010;28:3617-22.
156. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Letourneau R, Okusaka T, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12:256-62.
157. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, Yu KH, Janjigian YY, Ludwig E, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist*. 2011;16:1397-402.
158. Fogelman D, Sugar EA, Oliver G, Shah N, Klein A, Alewine C, et al. Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76:489-98.
159. Li Q, Yan H, Liu W, Zhen H, Yang Y, Cao B. Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9:e104346.
160. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7461-71.
161. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg*. 1995;221:721-31; discussion 31-3.
162. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg*. 1995;221:59-66.
163. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg*. 1996;83:625-31.
164. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, Kanjo TM, Christein JD, Doolas A, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg*. 1999;65:618-23; discussion 23-4.
165. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:567-79.

166. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:52-60.
167. Gill AJ, Johns AL, Eckstein R, Samra JS, Kaufman A, Chang DK, et al. Synoptic reporting improves histopathological assessment of pancreatic resection specimens. *Pathology*. 2009;41:161-7.
168. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet? *Histopathology*. 2008;52:787-96.
169. Compton CC, Henson DE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:1129-36.
170. Chatelain D, Flejou JF. [Pancreatectomy for adenocarcinoma: prognostic factors, recommendations for pathological reports]. *Ann Pathol*. 2002;22:422-31.
171. Luttges J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg*. 1999;16:291-6.
172. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1232-7.
173. Verbeke CS, Menon KV. Variability in reporting resection margin status in pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2008;247:716-7.
174. Menon KV, Gomez D, Smith AM, Anthoney A, Verbeke CS. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford)*. 2009;11:18-24.
175. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2009;11:282-9.
176. Verbeke CS, Smith AM. Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. *Ann Surg*. 2010;251:776-7; author reply 7-8.
177. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *Br J Surg*. 2012;99:1036-49.
178. Feakins R, Campbell F, Verbeke CS. Survey of UK histopathologists' approach to the reporting of resection specimens for carcinomas of the pancreatic head. *J Clin Pathol*. 2013;66:715-7.
179. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am*. 2013;93:647-62.
180. Adsay NV, Basturk O, Saka B, Bagci P, Ozdemir D, Balci S, et al. Whipple made simple for surgical pathologists: orientation, dissection, and sampling of pancreaticoduodenectomy specimens for a more practical and accurate evaluation of



pancreatic, distal common bile duct, and ampullary tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:480-93.

181. Von Hoff DD ED, Hruban RH. Pancreatic cancer. Sudbury Massachussetts: Jones and Bartlett publishers; 2005.

182. Borghi F, Gattolin A, Garbossa D, Bogliatto F, Garavoglia M, Levi AC. Embryologic bases of extended radical resection in pancreatic cancer. *Arch Surg*. 1998;133:297-301.

183. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Fukuda I, Furukawa H, et al. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg*. 1988;208:215-20.

184. Kayahara M, Nagakawa T, Kobayashi H, Mori K, Nakano T, Kadoya N, et al. Lymphatic flow in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer*. 1992;70:2061-6.

185. Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T, Konerding MA, Junginger T. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. *World J Surg Oncol*. 2007;5:44.

186. Takahashi T, Ishikura H, Motohara T, Okushiba S, Dohke M, Katoh H. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 1997;65:164-70.

187. van Roest MH, Gouw AS, Peeters PM, Porte RJ, Slooff MJ, Fidler V, et al. Results of pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary adenocarcinoma: perineural growth more important prognostic factor than tumor localization. *Ann Surg*. 2008;248:97-103.

188. Agrawal MK, Thakur DS, Somashekar U, Chandrakar SK, Sharma D. Mesopancreas: myth or reality? *JOP*. 2010;11:230-3.

189. Adham M, Singhirunnusorn J. Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:340-5.

190. Kurosaki I, Minagawa M, Takano K, Takizawa K, Hatakeyama K. Left posterior approach to the superior mesenteric vascular pedicle in pancreaticoduodenectomy for cancer of the pancreatic head. *JOP*. 2011;12:220-9.

191. Kawabata Y, Tanaka T, Nishi T, Monma H, Yano S, Tajima Y. Appraisal of a total meso-pancreatoduodenum excision with pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:574-9.

192. John BJ, Naik P, Ironside A, Davidson BR, Fusai G, Gillmore R, et al. Redefining the R1 resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour lymph nodal burden and lymph node ratio are the only prognostic factors associated with survival. *HPB (Oxford)*. 2013;15:674-80.

193. Huebner M, Kendrick M, Reid-Lombardo KM, Que F, Therneau T, Qin R, et al. Number of lymph nodes evaluated: prognostic value in pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:920-6.

194. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, Ferrone CR, Wargo JA, Lillemoe KD, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:257-66.

195. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007;141:610-8.
196. Robinson SM, Rahman A, Haugk B, French JJ, Manas DM, Jaques BC, et al. Metastatic lymph node ratio as an important prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:333-9.
197. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73:2680-6.
198. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98:1521-30.
199. Thies S, Langer R. Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol*. 2013;3:262.
200. Zhao Q, Rashid A, Gong Y, Katz MH, Lee JE, Wolf R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis. *Ann Diagn Pathol*. 2012;16:29-37.
201. Michelassi F, Erroi F, Dawson PJ, Pietrabissa A, Noda S, Handcock M, et al. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas, and distal common bile duct. *Ann Surg*. 1989;210:544-54; discussion 54-6.
202. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg*. 2004;139:718-25; discussion 25-7.
203. Gómez Mateo MC SOL, Ferrández Izquierdo A. Protocolo de tallado, estudio e informe anatomopatológico de las piezas de duodenopancreatectomía cefálica por carcinoma de páncreas. *Rev Esp Patol*. 2010;43:207-14.
204. Cánovas R SL, Ferrández A, et al. Implicaciones pronósticas del estudio estandarizado de los márgenes de resección en el cáncer de páncreas. *Cir Esp*. 2007;82 (Supl 1):27.
205. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1651-60.
206. Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, Szoke R, Liersch T, Becker H, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:451-8.
207. Sabater L, Gomez-Mateo Mdel C, Lopez-Sebastian J, Munoz-Forner E, Morera-Ocon F, Cervantes A, et al. Prognostic implications of the standardized study of resection margins in pancreatic cancers. *Cir Esp*. 2014;92:532-8.
208. Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, Marx AH, Yekebas E, Izbicki JR, et al. Resection margin clearance in pancreatic cancer after implementation of the Leeds Pathology Protocol (LEEPP): clinically relevant or just academic? *World J Surg*. 2015;39:493-9.

209. Edge SB, Rusch VW, Coit DG, Kelsen D, Travis WD, Morrow M, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York ; London: Springer; 2010. xiv, 648 p. p.
210. Khalifa MA, Maksymov V, Rowsell C. Retroperitoneal margin of the pancreaticoduodenectomy specimen: anatomic mapping for the surgical pathologist. *Virchows Arch.* 2009;454:125-31.
211. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, Eslick GD, Lam VW, Sandroussi C. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:2059-69.
212. Valsecchi ME, Díaz-Cantón E, de la Vega M, Littman SJ. Recent Treatment Advances and Novel Therapies in Pancreas Cancer: A Review. *J Gastrointest Cancer.* 2014;45:190-201.
213. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Cosme A, Bujanda L. Adjuvant and neoadjuvant treatment in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1565-72.
214. Pessaux P, Regenet N, Arnaud JP. [Resection of the retroportal pancreatic lamina during a cephalic pancreaticoduodenectomy: first dissection of the superior mesenteric artery]. *Ann Chir.* 2003;128:633-6.
215. Figueras J, Codina-Barreras A, Lopez-Ben S, Maroto A, Torres-Bahi S, Gonzalez HD, et al. Duodenopancreatectomía cefálica en tumores periampulares. Disección de la arteria mesentérica superior como abordaje inicial. Descripción de la técnica y evaluación de nuestra experiencia inicial. *Cir Esp.* 2008;83:186-93.
216. Shrikhande SV, Barreto SG, Bodhankar YD, Suradkar K, Shetty G, Hawaldar R, et al. Superior mesenteric artery first combined with uncinate process approach versus uncinate process first approach in pancreatoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396:1205-12.
217. Dumitrascu T, David L, Popescu I. Posterior versus standard approach in pancreatoduodenectomy: a case-match study. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:677-84.
218. Weitz J, Rahbari N, Koch M, Buchler MW. The "artery first" approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg.* 2010;210:e1-4.
219. Hirota M, Kanemitsu K, Takamori H, Chikamoto A, Tanaka H, Sugita H, et al. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Am J Surg.* 2010;199:e65-8.
220. Kobayashi S, Asano T, Ochiai T. A proposal of no-touch isolation technique in pancreatoduodenectomy for periampullary carcinomas. *Hepatogastroenterology.* 2001;48:372-4.
221. Hirota M, Shimada S, Yamamoto K, Tanaka E, Sugita H, Egami H, et al. Pancreatectomy using the no-touch isolation technique followed by extensive intraoperative peritoneal lavage to prevent cancer cell dissemination: a pilot study. *JOP.* 2005;6:143-51.
222. Mimura H, Mori M, Hamazaki K, Tsuge H. Isolated pancreatectomy for ductal carcinoma of the head of the pancreas. *Hepatogastroenterology.* 1994;41:483-8.

223. Peparini N, Chirletti P. Clearance of the retropancreatic margin in pancreatic carcinomas: total mesopancreas excision or extended lymphadenectomy? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:1146-7.
224. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009;55:277-83.
225. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, Going JJ, Glen P, Dickson EJ, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2010;251:1003-10.
226. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*. 2014;16:20-33.
227. Rau BM, Moritz K, Schuschab S, Alsfasser G, Prall F, Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery*. 2012;152:S103-11.
228. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas*. 2006;33:240-5.
229. Perini MV, Montagnini AL, Jukemura J, Penteado S, Abdo EE, Patzina R, et al. Clinical and pathologic prognostic factors for curative resection for pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2008;10:356-62.
230. Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Gotoh K, Yamada T, Nagata S, et al. Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2012;255:95-102.
231. Farid SG, Falk GA, Joyce D, Chalikonda S, Walsh RM, Smith AM, et al. Prognostic value of the lymph node ratio after resection of periampullary carcinomas. *HPB (Oxford)*. 2014;16:582-91.
232. Buc E, Couvelard A, Kwiatkowski F, Dokmak S, Ruszniewski P, Hammel P, et al. Adenocarcinoma of the pancreas: Does prognosis depend on mode of lymph node invasion? *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:1578-85.
233. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008;26:3496-502.
234. Adham M, Jaeck D, Le Borgne J, Oussoultzoglou E, Chenard-Neu MP, Mosnier JF, et al. Long-term survival (5-20 years) after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a series of 30 patients collected from 3 institutions. *Pancreas*. 2008;37:352-7.
235. Artinyan A, Hellan M, Mojica-Manosa P, Chen YJ, Pezner R, Ellenhorn JD, et al. Improved survival with adjuvant external-beam radiation therapy in lymph node-negative pancreatic cancer: a United States population-based assessment. *Cancer*. 2008;112:34-42.

236. Hellan M, Sun CL, Artinyan A, Mojica-Manosa P, Bhatia S, Ellenhorn JD, et al. The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer. *Pancreas*. 2008;37:19-24.
237. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1549-55.
238. Wind J, Lagarde SM, Ten Kate FJ, Ubbink DT, Bemelman WA, van Lanschot JJ. A systematic review on the significance of extracapsular lymph node involvement in gastrointestinal malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:401-8.
239. Pai RK, Beck AH, Mitchem J, Linehan DC, Chang DT, Norton JA, et al. Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:228-34.
240. Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H, Wargo JA, Fernandez-del Castillo C, Thayer SP, et al. Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg*. 2010;14:261-7.
241. Massucco P, Ribero D, Sgotto E, Mellano A, Muratore A, Capussotti L. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3323-32.
242. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surg Oncol*. 2015;24:84-8.
243. Alatengbaolide, Lin D, Li Y, Xu H, Chen J, Wang B, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes. *Am J Clin Oncol*. 2013;36:325-30.
244. Lee SY, Hwang I, Park YS, Gardner J, Ro JY. Metastatic lymph node ratio in advanced gastric carcinoma: a better prognostic factor than number of metastatic lymph nodes? *Int J Oncol*. 2010;36:1461-7.
245. Vaccaro CA, Im V, Rossi GL, Quintana GO, Benati ML, Perez de Arenaza D, et al. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1244-50.
246. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg*. 2008;248:968-78.
247. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, et al. Prognostic significance of the lymph node ratio in stage IV colorectal cancer patients who have undergone curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1513-9.
248. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg*. 2004;70:235-40.
249. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after

pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:165-74.

250. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1337-44.

251. Hirai I, Kimura W, Ozawa K, Kudo S, Suto K, Kuzu H, et al. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas.* 2002;24:15-25.

252. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takagi H. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas.* 1996;12:357-61.

253. Zhang JF, Hua R, Sun YW, Liu W, Huo YM, Liu DJ, et al. Influence of perineural invasion on survival and recurrence in patients with resected pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:5133-9.

254. Kawamata H, Yamashita K, Nakamura K, Katagiri H, Ishii K, Takahashi Y, et al. Perineural invasion and preoperative serum CA19-9 as predictors of survival in biliary tract cancer. *Anticancer Res.* 2013;33:583-94.

255. Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Ohge H, et al. Prognostic impact of perineural invasion following pancreatoduodenectomy with lymphadenectomy for ampullary carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2008;53:2281-6.

256. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP.* 2008;9:99-132.

257. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T, Hiraoka N. Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas.* 2006;33:233-9.

258. Ghaneh P, Neoptolemos JP. Conclusions from the European Study Group for Pancreatic Cancer adjuvant trial of chemoradiotherapy and chemotherapy for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13:567-87, vii-viii.

259. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Bramhall S, White S, Wigmore S, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg.* 2014;218:401-11.

260. Yu XZ, Li J, Fu DL, Di Y, Yang F, Hao SJ, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:371-8.

261. Romano F, Uggeri F, Crippa S, Di Stefano G, Scotti M, Scaini A, et al. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004;23:195-200.

262. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2009;197:466-72.

263. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*. 2010;200:197-203.
264. Alagappan M, Pollom EL, von Eyben R, Kozak MM, Aggarwal S, Poultides GA, et al. Albumin and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Predict Survival in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma Treated With SBRT. *Am J Clin Oncol*. 2016 Jan 11.
265. Arima K, Okabe H, Hashimoto D, Chikamoto A, Tsuji A, Yamamura K, et al. The diagnostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pancreatic ductal adenocarcinoma in patients with pancreatic diseases. *Int J Clin Oncol*. 2016 Mar 29.
266. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, Ogston S, Kulli C, Polignano FM, et al. Preoperative serum C-reactive protein levels and post-operative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *JOP*. 2012;13:199-204.
267. Spolverato G, Maqsood H, Kim Y, Margonis G, Luo T, Ejaz A, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after resection for hepato-pancreaticobiliary malignancies. *J Surg Oncol*. 2015;111:868-74.
268. Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, Horiuchi T, Haruki K, Fujiwara Y, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surgery*. 2015;158:360-5.
269. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. *BMC Cancer*. 2008;8:5.
270. Chandrasegaram MD, Goldstein D, Simes J, Gebiski V, Kench JG, Gill AJ, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2015;102:1459-72.
271. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1338-45; discussion 45-6.
272. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2855-62.
273. Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, Dubray BJ, Weir JS, Carpenter DH, et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg*. 2012;147:753-60.
274. Jamieson NB, Chan NI, Foulis AK, Dickson EJ, McKay CJ, Carter CR. The prognostic influence of resection margin clearance following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:511-21.
275. Kimbrough CW, St Hill CR, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR. Tumor-positive resection margins reflect an aggressive tumor biology in pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107:602-7.

276. Sugiura T, Uesaka K, Mihara K, Sasaki K, Kanemoto H, Mizuno T, et al. Margin status, recurrence pattern, and prognosis after resection of pancreatic cancer. *Surgery*. 2013;154:1078-86.
277. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF, Deshpande V, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann Surg*. 2013;257:731-6.
278. Mathur A, Ross SB, Luberic K, Kurian T, Vice M, Toomey P, et al. Margin status impacts survival after pancreaticoduodenectomy but negative margins should not be pursued. *Am Surg*. 2014;80:353-60.
279. Pang TC, Wilson O, Argueta MA, Hugh TJ, Chou A, Samra JS, et al. Frozen section of the pancreatic neck margin in pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma is of limited utility. *Pathology*. 2014;46:188-92.
280. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;155:977-88.
281. Greene FL CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago: Springer; 2002.
282. Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA). Cancer of the Exocrine Pancreas, Ampulla of Vater and Distal Common Bile Duct. Structured Reporting Protocol, 1st Edition. 2014. Available from: [www.rcpa.edu.au/getattachment/3b6a41df-939d-492e-bc6b-35fc264bd89b/Protocolpancreatic-cancer.aspx](http://www.rcpa.edu.au/getattachment/3b6a41df-939d-492e-bc6b-35fc264bd89b/Protocolpancreatic-cancer.aspx).
283. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg*. 2011;254:311-9.
284. Frampton AE, Gall TM, Krell J, Ahmad R, Jiao LR. Is there a 'margin' for error in pancreatic cancer surgery? *Future Oncol*. 2013;9:31-4.
285. Gomez-Mateo Mdel C, Sabater-Orti L, Ferrandez-Izquierdo A. Pathology handling of pancreatoduodenectomy specimens: Approaches and controversies. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6:351-9.
286. Kooby DA, Lad NL, Squires MH, 3rd, Maithel SK, Sarmiento JM, Staley CA, et al. Value of intraoperative neck margin analysis during Whipple for pancreatic adenocarcinoma: a multicenter analysis of 1399 patients. *Ann Surg*. 2014;260:494-501; discussion -3.
287. Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1189-200.
288. Triantopoulou C, Papaparaskeva K, Agalianos C, Derveniz C. Innovations in macroscopic evaluation of pancreatic specimens and radiologic correlation. *Eur J Radiol Open*. 2016;3:49-59.
289. Sakorafas GH, Smyrniotis V. Molecular biology of pancreatic cancer: how useful is it in clinical practice? *JOP*. 2012;13:332-7.



290. Tsiaousidou A, Lambropoulou M, Chatzitheoklitos E, Tripsianis G, Tsompanidou C, Simopoulos C, et al. B7H4, HSP27 and DJ-1 molecular markers as prognostic factors in pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2013;13:564-9.
291. Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: surgery is not enough. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3157-65.

## **VIII.- ANEXOS**

## ANEXO I

### Estadificación de tumores periampulares (AJCC 7th edición)

### Estadificación del carcinoma de páncreas (AJCC 7th edición)

#### **Tumor Primario (T)**

TX No se puede evaluar el tumor primario

T0 No evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ (también incluye la clasificación "PanIn-3")

T1 Tumor limitado al páncreas,  $\leq 2$  cm en su mayor dimensión

T2 Tumor limitado al páncreas,  $> 2$  cm en su mayor dimensión

T3 Tumor se extiende más allá del páncreas pero sin afectar el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior

T4 Tumor afecta el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irresecable)

#### **Ganglios**

#### **linfáticos**

#### **regionales (N)**

NX No pueden valorarse

N0 No metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales

#### **Metástasis distantes (M)**

M0 No metástasis distantes

M1 Metástasis distantes

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DIAGNÓSTICOS			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## **Estadificación del adenocarcinoma de la ampolla de Vater (AJCC 7th edición)**

### **Tumor primario (T)**

TX: No se puede evaluar el tumor primario

T0: No evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor limitado a la ampolla de Vater o esfínter de Oddi

T2: Tumor invade pared duodenal

T3: Tumor invade páncreas

T4: Tumor invade tejidos blandos peripancreáticos u otros órganos o estructuras adyacentes distintos del páncreas.

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX No pueden valorarse

N0 No metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales

### **Metástasis distantes (M)**

M0 No metástasis distantes

M1 Metástasis distantes

<b>ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DIAGNÓSTICOS</b>			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## **Estadificación del adenocarcinoma de duodeno (AJCC 7th edición)**

### **Tumor primario (T)**

Tx: No se puede evaluar el tumor primario

T0: No evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1a: El tumor invade la lámina propia

T1b: El tumor invade la submucosa.<sup>b</sup>

T2: El tumor invade la muscularis propia.

T3: El tumor invade a través de la muscularis propia hacia subserosa o hacia el tejido perimuscular no peritonealizado (mesentérico o retroperitoneo) con extensión de  $\leq 2$  cm.<sup>b</sup>

T4: El tumor perfora el peritoneo visceral o invade directamente otros órganos o estructuras (como otras vueltas del intestino delgado, mesenterio o retroperitoneo  $>2$  cm, y la pared abdominal por vía de la serosa; para el duodeno solamente, invasión del páncreas o conducto biliar).

<sup>b</sup>El tejido perimuscular no peritonealizado es, para el yeyuno y el íleo, parte del mesenterio y, para el duodeno en las áreas carentes de serosa, parte de la superficie común con el páncreas.

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX No pueden valorarse

N0 No metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales

N2 Metástasis en  $\geq 4$  ganglios linfáticos regionales

### **Metástasis distantes (M)**

M0 No metástasis distantes

M1 Metástasis distantes

<b>ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DIAGNÓSTICOS</b>			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4	N0	M0
Estadio IIIA	Cualquier T	N1	M0
Estadio IIIB	Cualquier T	N2	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## **Estadificación del adenocarcinoma de vía biliar distal (AJCC 7th edición)**

### **Tumor primario (T)**

Tx: No se puede evaluar el tumor primario

T0: No evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor limitado histológicamente a la vía biliar

T2: El tumor invade más allá de la pared de la vía biliar.

T3: El tumor invade la vesícula, páncreas, duodeno u otros órganos adyacentes sin afectar el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior

T4: Tumor afecta el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX No pueden valorarse

N0 No metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales

### **Metástasis distantes (M)**

M0 No metástasis distantes

M1 Metástasis distantes

<b>ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DIAGNÓSTICOS</b>			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## ANEXO II

## PROTOCOLO ESTANDARIZADO

## INFORME HISTOLÓGICO CÁNCER DE PÁNCREAS

ID Paciente \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

Fecha nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_ Sexo: HOMBRE ☐ MUJER ☐

<p><b>Tipo de pieza</b></p> <p><input type="checkbox"/> Duodenopancreatectomía cefálica</p> <p><input type="checkbox"/> Duodenopancreatectomía cefálica con preservación pilórica</p> <p><input type="checkbox"/> Pancreatectomía central</p> <p><input type="checkbox"/> Pancreatectomía distal</p> <p><input type="checkbox"/> Pancreatectomía total</p> <p><input type="checkbox"/> Otros _____</p> <p><b>Tamaño tumor</b> ____ x ____ x ____ cm</p> <p><b>Localización</b></p> <p><input type="checkbox"/> Cabeza</p> <p><input type="checkbox"/> Cuerpo</p> <p><input type="checkbox"/> Cola</p> <p><input type="checkbox"/> Proceso uncinado</p> <p><input type="checkbox"/> Ampolla</p> <p><input type="checkbox"/> Otros _____</p> <p><b>Característica macroscópica</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sólido</p> <p><input type="checkbox"/> Quístico</p> <p><input type="checkbox"/> Polipoide</p> <p><input type="checkbox"/> Otros _____</p> <p><b>Estadio TNM</b></p> <p><input type="checkbox"/> pTis _____ <input type="checkbox"/> pN0 _____</p> <p><input type="checkbox"/> pT1 _____ <input type="checkbox"/> pN1 _____</p> <p><input type="checkbox"/> pT2 _____ <input type="checkbox"/> pM0 _____</p> <p><input type="checkbox"/> pT3 _____ <input type="checkbox"/> pM1 _____</p> <p><input type="checkbox"/> pT4 _____</p> <p>Número de ganglios aislados: _____</p> <p>Número de ganglios positivos: _____</p> <p>Cociente ganglionar: _____</p> <p>Estadio: _____</p>	<p><b>Origen histológico</b></p> <p><input type="checkbox"/> Páncreas</p> <p><input type="checkbox"/> Ampolla</p> <p><input type="checkbox"/> Duodeno</p> <p><input type="checkbox"/> Vía biliar</p> <p><input type="checkbox"/> Otros _____</p> <p><b>Tipo histológico</b></p> <p><input type="checkbox"/> Adenocarcinoma ductal</p> <p><input type="checkbox"/> Carcinoma adenoescamoso</p> <p><input type="checkbox"/> Otros _____</p> <p><b>Grado de diferenciación</b></p> <p><input type="checkbox"/> Bien diferenciado (G1)</p> <p><input type="checkbox"/> Moderadamente diferenciado (G2)</p> <p><input type="checkbox"/> Pobremente diferenciado (G3)</p> <p><input type="checkbox"/> Indiferenciado (G4)</p> <p><input type="checkbox"/> Otros _____</p> <p><b>Grado de diferenciación</b></p> <p><input type="checkbox"/> Vascular</p> <p><input type="checkbox"/> Linfática</p> <p><input type="checkbox"/> Perineural</p> <p><b>Lesiones preneoplásicas:</b></p> <p><input type="checkbox"/> PanIN</p> <p><input type="checkbox"/> BillIN</p> <p><input type="checkbox"/> IPMN</p> <p><input type="checkbox"/> Otros _____</p> <p><b>Tumor residual:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Respuesta completa (grado 0)</p> <p><input type="checkbox"/> Respuesta moderada (grado 1)</p> <p><input type="checkbox"/> Respuesta mínima (grado 2)</p> <p><input type="checkbox"/> Respuesta pobre (grado 3)</p>
--	---

Tipo de resección: ☐ R0 ☐ R1 ☐ R2

Margen posterior:	<input type="checkbox"/> Libre	<input type="checkbox"/> Afecto	( <input type="checkbox"/> A menos de 1mm sin contactar margen)
Margen medial:	<input type="checkbox"/> Libre	<input type="checkbox"/> Afecto	( <input type="checkbox"/> A menos de 1mm sin contactar margen)
VMS:	<input type="checkbox"/> Libre	<input type="checkbox"/> Afecto	( <input type="checkbox"/> A menos de 1mm sin contactar margen)
AMS:	<input type="checkbox"/> Libre	<input type="checkbox"/> Afecto	( <input type="checkbox"/> A menos de 1mm sin contactar margen)
Margen anterior:	<input type="checkbox"/> Libre	<input type="checkbox"/> Afecto	( <input type="checkbox"/> A menos de 1mm sin contactar margen)
Margen pancreático:	<input type="checkbox"/> Libre	<input type="checkbox"/> Afecto	( <input type="checkbox"/> A menos de 1mm sin contactar margen)
Margen biliar:	<input type="checkbox"/> Libre	<input type="checkbox"/> Afecto	( <input type="checkbox"/> A menos de 1mm sin contactar margen)

# ANEXO III

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS – PÁNCREAS

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS – PÁNCREAS

#### 1.-FILIACIÓN

ID paciente: \_\_\_\_ Fecha nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Edad: ..... Sexo: HOMBRE ☐ MUJER ☐

#### 2.- DIAGNÓSTICO DE LA NEOPLASIA

##### a) Antecedentes personales:

AF de ca. páncreas	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
HTA	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
DM reciente	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Dislipemia	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Pancreatitis aguda	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Pancreatitis crónica	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Fumador >20 cig/día	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Bebedor >80 g	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Otros tumores	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Obesidad	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Talla: ____ m		
Peso: ____ Kg		
IMC: ____		

##### b) Sintomatología:

Asintomático	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Ictericia	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Dolor	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Pérdida peso >5 kg	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Vómitos	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Otra.....		

Diagnóstico preoperatorio: \_\_\_\_\_  
Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

##### c) Datos de laboratorio preoperatorios:

CA 19.9: _____	CEA: _____	Hemoglobina: ____ , ____	Plaquetas: _____
Leucocitos: _____	Neutrófilos: _____	Linfocitos: _____	PCR: _____
Bi total: ____ , ____	Bi. Directa: ____ , ____	GOT: _____	GPT: _____
FA: _____	GGT: _____	Creatinina: ____ , ____	Urea: _____
Albúmina: ____ , ____	Prealbúmina: ____ , ____		

##### d) TC

TC Masa No ☐ Si ☐ TC tamaño tumor: .....cm

Localización: 0. No descrito ☐ 1. Cabeza ☐ 2. Cuerpo-cola ☐ 3. Difuso ☐

4. Duodeno ☐ 5. Coledoco ☐

Adenopatías regionales: 0. No descrito ☐

1. No ☐  
2. No significativas ☐  
3. Significativas ☐  
4. Dudosas ☐

Wirsung dilatado: 0. No descrito ☐

1. No ☐  
2. Si ☐

Infiltración venosa: 0. No descrito ☐

1. No ☐  
2. Si ☐  
3. Dudosa ☐  
4. Trombosis ☐

Infiltración venosa SI:

1. VMS/VP < 180° ; < 2cm ☐  
2. VMS/VP < 180° ; > 2cm ☐  
3. VMS/VP > 180° ; < 2cm ☐  
4. VMS/VP > 180° ; > 2cm ☐

Infiltración arterial: 0. No descrita ☐

1. No ☐  
2. Dudosa ☐  
3. Si ☐

Infiltración arterial SI:

1. TCe ☐  
2. AHC ☐  
3. AMS < 180° ; no AH ☐  
4. AMS < 180° ; si AH ☐  
5. AMS > 180° ☐  
6. AMS > 180° y TC ☐  
7. Aorta ☐  
8. Variante ☐



**Infiltración órganos vecinos:** 0. No descrita ☐ 1. No ☐ 2. Si ☐

**Infiltración órganos vecinos SI:**

- 1. Múltiples ☐
- 2. Vía biliar ☐
- 3. Duodeno ☐
- 4. Páncreas ☐
- 5. Tejidos peripáncreáticos ☐
- 6. Estómago ☐
- 7. Bazo ☐
- 8. Colon ☐

<b>Adenopatías a distancia</b>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>
<b>Metástasis a hepáticas</b>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>
<b>Carcinomatosis peritoneal</b>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>
<b>Otras metástasis a distancia</b>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>

**e) Otras pruebas diagnóstico-terapéuticas preoperatorias:**

CPRE: 0. No ☐ 1. Diagnóstica ☐ 2. Terapéutica ☐

RM: 0. No ☐ 0. Si ☐

Ecoendoscopia: 0. No ☐ 0. Si ☐

PAAF preoperatoria: 0. No realizada ☐ 1. Positivo malignidad ☐ 2. Negativo malignidad ☐

**Drenaje biliar preoperatorio:**

0. No ☐
1. Prótesis endoscópica temporal ☐
2. Prótesis endoscópica definitiva ☐
3. Drenaje percutáneo temporal ☐
4. Drenaje percutáneo definitivo ☐

**Clasificación de Michels en TC preoperatorio:**

- 1. Normal ☐
- 2. AHI reemplazada desde AGI ☐
- 3. AHD reemplazada desde AMS ☐
- 4. AHIr + AHD ☐
- 5. AHI accesoria desde AGI ☐
- 6. AHD accesoria desde AMS ☐
- 7. AHIa + AHDa ☐
- 8. AHIa + AHD / AHIr + AHIa ☐
- 9. AHC desde AMS ☐
- 10. AHC desde AGI ☐
- 11. Otro: ☐

**Clasificación de Hiatt en TC preoperatorio:**

- 1. Normal ☐
- 2. AHI accesoria o reemplazada ☐
- 3. AHD accesoria o reemplazada ☐
- 4. AHIa/r + AHDa/r ☐
- 5. AHC desde AMS ☐
- 6. AHC desde Ao ☐
- 7. Otro: ☐

**Estenosis del tronco celíaco > 50%:** 0. No disponible ☐ 1. No ☐ 2. Si ☐  
3. Dudosa ☐ 4. Trombosis ☐

**Tratamiento de la estenosis del tronco celíaco:**

1. No procede ☐ 2. No ☐ 3. Angioplastia ☐ 4. Stent ☐ 5. Otro ☐

**Clasificación clínica:** 1. Resecable ☐ 2. Borderline ☐ 3. Irresecable ☐

**Tto. preoperatorio:** 0. No ☐ 1. QT ☐ 2. RT ☐ 3. RDT+QT ☐

**Neoadyuvancia:**

- 1. Gemcitabina ☐
- 2. Gemcitabina + RT ☐
- 3. Gemcitabina + 5FU + RT ☐
- 4. Gemcitabina + Erlotinib ☐
- 5. FOLFOX ☐
- 6. XELOX ☐

**Respuesta a neoadyuvancia:**

0. No procede ☐
1. Estabilidad ☐
2. Parcial ☐
3. Completa ☐
4. Progresión ☐
5. No disponible ☐

**3.- INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**Fecha ingreso: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Riesgo anestésico: **ASA:** I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐Fecha intervención: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Profilaxis antibiótica: ☐ 0. No ☐ 0. Si ☐Laparoscopia: ☐ 0. No ☐ 0. Si ☐ Octreótido: ☐ 0. No ☐ 0. Si ☐

Hallazgos tumor: 1. Resecable ☐  
 2. Infiltración vascular ☐  
 3. Invasión órganos vecinos ☐  
 4. Ganglios a distancia / metástasis / carcinomatosis ☐

**Hallazgo variantes anatómicas arteriales:**

1. Normal ☐
2. AHI reemplazada desde AGI ☐
3. AHD reemplazada desde AMS ☐
4. AHIR + AHD ☐
5. AHI accesoria desde AGI ☐
6. AHD accesoria desde AMS ☐
7. AHla + AHDa ☐
8. AHla + AHDr / AHIR + AHla ☐
9. AHC desde AMS ☐
10. AHC desde AGI ☐
11. Otro: ☐

**Se corresponde con las del TC:**

1. No procede ☐ 2. Si ☐ 3. No ☐

**Se respeta durante la cirugía el vaso anómalo:**

1. No procede ☐ 2. No descrito ☐
3. Si ☐ 4. No ☐

**Reconstrucción asociada:**

1. No procede ☐ 2. Si ☐ 3. No ☐

**Técnica quirúrgica:**

1. DPC ☐
2. Pancreatectomía total ☐
3. Pancreatectomía distal ☐
4. Pancreatectomía central ☐
5. Enucleación ☐
6. Ampulectomía ☐
7. Gastroenteronastomosis ☐
8. Derivación biliar ☐
9. Doble derivación ☐
10. DPC con PP ☐
11. Neurolisis plexo celiaco ☐
12. Laparotomía exploradora ☐

**Preservación piloro: ☐**0. No ☐ 0. Si ☐**Consistencia páncreas: ☐**1. Duro ☐ 2. Blando ☐**Wirsung: ☐**1. Normal ☐ 2. Dilatado ☐**Anastomosis pancreática:**

1. P-Y T-L ducto-mucosa con tutor perdido ☐
2. P-Y T-T telescópica ☐
3. Pancreatogastrostomía ☐
4. No anastomosis ☐
5. Otra ☐

Empleo de tutor: 0. No ☐ 1. Si ☐Sonda nasoyeyunal: ☐ 0. No ☐ 1. Si ☐

Tiempo quirúrgico: \_\_\_\_ min

Pérdidas sanguíneas estimadas: \_\_\_\_ ml

Transfusión intraoperatoria: \_\_\_\_ Ud C.H.

Complicaciones intraoperatorias: ☐0. No ☐ 1. Si ☐Resección vascular: 0. No ☐ 1. Venosa ☐2. Arteria normal ☐ 3. Art. Variante ☐ 4. Vena + Arteria ☐**Resección venosa:**

1. VMS parcial ☐ 2. VMS circunferencial ☐
3. VP parcial ☐ 4. VP circunferencial ☐ 5. VP + VMS ☐

Longitud segmento resecado: .....cm

**Tipo de reconstrucción venosa:**

1. Venorrafia/sutura ☐ 2. Anastomosis T-T ☐
3. Venorrafia ☐ 4. Sustitución con injerto ☐

**Tipo de injerto venoso:**

1. Yugular profunda ☐ 2. Renal izquierda ☐
3. Femoral ☐ 4. Ilíaca ☐ 5. Safena ☐
6. Goretex anillado ☐ 7. Goretex no anillado ☐ 8. Dacron ☐

**Resección arterial:**

1. Tronco celiaco (TC) ☐ 2. AMS ☐
3. TC + AMS ☐ 4. Hepática ☐

**Tipo de reconstrucción arterial:**

1. Anastomosis T-T ☐ 2. Sustitución con injerto ☐

**Tipo de injerto arterial:**

1. Safena ☐ 2. Goretex anillado ☐
3. Goretex no anillado ☐ 4. Dacron ☐

**Radicalidad macro:**

1. Rx (no tumor residual evaluable) ☐
2. R0 (sin tumor residual) ☐
3. R2 (tumor residual macroscópico) ☐

#### 4.- EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

Complicaciones postoperatorias: 0. No ☐ 0. Si ☐

Complicaciones según Clasificación de Clavien: ..... (anexo)

Hemorragia ☐, causa: ..... Tipo A ☐ B ☐ C ☐ (anexo)

Retraso vaciamiento gástrico ☐ Tipo A ☐ B ☐ C ☐ (anexo)

Fístula pancreática ☐ Días: ..... Tipo A ☐ B ☐ C ☐ (anexo)

Fístula biliar ☐ Fístula gástrica ☐

Cultivo de Bilis: .....

Infección hospitalaria: SI ☐ NO ☐

Infección incisional ☐ Absceso abdominal ☐ Neumonía ☐ Hemocultivo +: ☐ ITU: ☐

Íleo paralítico: ☐ Pancreatitis aguda ☐ Insuficiencia hepática: ☐

Complicaciones respiratorias ☐ Cardiocirculatorias ☐ Renales ☐ Otras: ☐

##### Datos analítica postoperatorios:

<2 días: Hemoglobina: \_\_, \_\_ Plaquetas: \_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_  
 Neutrófilos: \_\_\_\_ Linfocitos: \_\_\_\_ Amilasa: \_\_\_\_  
 Bilirrubina total: \_\_, \_\_ Br. Directa: \_\_, \_\_ GOT: \_\_\_\_  
 GPT: \_\_\_\_ FA: \_\_\_\_ GGT: \_\_\_\_  
 Creatinina: \_\_, \_\_ Urea: \_\_\_\_ Albúmina: \_\_, \_\_  
 Prealbúmina: \_\_, \_\_

5-7 días: Hemoglobina: \_\_, \_\_ Plaquetas: \_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_  
 Neutrófilos: \_\_\_\_ Linfocitos: \_\_\_\_ Amilasa: \_\_\_\_  
 Bilirrubina total: \_\_, \_\_ Br. Directa: \_\_, \_\_ GOT: \_\_\_\_  
 GPT: \_\_\_\_ FA: \_\_\_\_ GGT: \_\_\_\_  
 Creatinina: \_\_, \_\_ Urea: \_\_\_\_ Albúmina: \_\_, \_\_  
 Prealbúmina: \_\_, \_\_

Amilasa drenaje: 3er día: \_\_\_\_ 5º día: \_\_\_\_ 7º día: \_\_\_\_

Día p.o. retirada del drenaje: \_\_ día p.o.

NPT postoperatoria: ☐ Sí - ☐ No N° días: \_\_\_\_ días Día de inicio de ingesta sólida: \_\_\_\_

Transfusión postoperatoria: 0. No ☐ 0. Si ☐ \_\_\_\_ Ud concentrados de hematies

Reintervención: ☐ 0. No ☐ 0. Si ☐ Fecha reintervención: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Causa: \_\_\_\_\_

Exitus: 0. No ☐ 0. Si ☐

Causa: 1. Hemorragia ☐ 2. Sepsis ☐ 3. Fístula pancreática ☐  
 4. Respiratoria ☐ 5. Cardíaca ☐ 6. F.M.O. ☐ 7. Otra \_\_\_\_\_

Fecha alta o muerte: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Estancia: \_\_\_\_ días

Reingreso: 0. No ☐ 0. Si ☐ Causa: \_\_\_\_\_

Tratamiento postoperatorio: 1. No ☐ 2. QT ☐ 3. RT ☐ 4. RT + QT ☐

Adyuvancia: 1. Gemcitabina ☐ 2. Gemcitabina + RT ☐ 3. Gemcitabina + 5FU + RT ☐  
 4. Gemcitabina + Erlotinib ☐ 5. FOLFOX ☐ 6. XELOX ☐

**5.- ANATOMÍA-PATOLÓGICA**

Origen: 0. Perdido ☐ 1. Páncreas ☐ 2. Vía biliar ☐  
 3. Duodeno ☐ 4. Ampolla Vater ☐ 5. Indeterminado ☐

Tipo histológico: 1. Adenocarcinoma pancreático ☐ 7. Cistoadenocarcinoma seroso ☐  
 2. Colangiocarcinoma distal ☐ 8. Cistoadenocarcinoma mucinoso ☐  
 3. Ampuloma ☐ 9. Tumor mucinoso papilar intraductal ☐  
 4. Adenocarcinoma duodenal ☐ 10. Neoplasia sólida pseudopapilar ☐  
 5. Cistoadenoma seroso ☐ 11. Tumor endocrino ☐  
 6. Cistoadenoma mucinoso ☐ 12. Pancreatitis crónica ☐  
 13. Otros ☐

Grado de diferenciación: 0. Perdido ☐ 1. G1: Bien diferenciado ☐  
 2. G2: Moderadamente ☐ 3. G3: Pobrementemente ☐  
 4. G4: Indiferenciado ☐

Tamaño tumor: \_\_ \_\_ cm

pTNM (anexo): T..... N..... M..... Estadio: \_\_ \_\_ \_\_

Ganglios aislados: \_\_ Ganglios positivos: \_\_ Ratio Ganglios +/-G totales: \_\_

Invasión Vascular: 0. No ☐ 1. Si ☐ 2. No disponible ☐  
 Invasión Linfática: 0. No ☐ 1. Si ☐ 2. No disponible ☐  
 Invasión Neural: 0. No ☐ 1. Si ☐ 2. No disponible ☐

**Márgenes:**

Posterior (retroperitoneal): 0. Perdido ☐ 1. Negativo ☐ 2. Positivo ☐  
 Sección páncreas: 0. Perdido ☐ 1. Negativo ☐ 2. Positivo ☐  
 Anterior: 0. Perdido ☐ 1. Negativo ☐ 2. Positivo ☐  
 Medial: 0. Perdido ☐ 1. Negativo ☐ 2. Positivo ☐  
 Biliar: 0. Perdido ☐ 1. Negativo ☐ 2. Positivo ☐  
 Duodenal: 0. Perdido ☐ 1. Negativo ☐ 2. Positivo ☐  
 Vena: 0. Perdido ☐ 1. Negativo ☐ 2. Positivo ☐  
 Arteria: 0. Perdido ☐ 1. Negativo ☐ 2. Positivo ☐

**Radicalidad micro:**

1. Rx (tumor residual no evaluable) ☐ 2. R0 (sin tumor residual) ☐  
 3. R1 (tumor residual microscópico) ☐ 4. R2 (tumor residual macrosc.) ☐

**6.- SEGUIMIENTO**

Realiza seguimiento: 0. No ☐ 1. Si ☐ Fecha última revisión: \_\_ / \_\_ / \_\_ \_\_

Estado actual: 0. Perdido ☐ 1. Vivo sin enfermedad ☐ 2. Vivo con enfermedad ☐  
 3. Muerto sin enfermedad ☐ 4. Muerto con enfermedad ☐

Último Ca 19.9: \_\_ \_\_

Recidiva enfermedad: 0. No ☐ 1. Si ☐ Fecha Recidiva: \_\_ / \_\_ / \_\_ \_\_

Localización recidiva: 1. Local ☐ 2. Hígado ☐ 3. Pulmón ☐ 4. Ganglionar ☐  
 5. Peritoneo ☐ 6. Diseminado ☐ 7. Otra ☐

Supervivencia libre de enfermedad: \_\_ \_\_ meses Supervivencia global: \_\_ \_\_ meses

Éxito: 0. No ☐ 1. Si ☐ Fecha éxito: \_\_ / \_\_ / \_\_ \_\_

Causa éxito: 0. Perdido ☐ 1. No procede ☐ 2. Progresión enfermedad ☐  
 3. Complicación quirúrgica ☐ 4. Complicación médica ☐ 5. Otras causas ☐

## ANEXO IV

### CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DE LA CIRUGÍA PANCREÁTICA SEGÚN DINDO Y CLAVIEN (113)

Grado	Definición
<b>I</b>	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de herida.
<b>II</b>	Necesidad de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I. También se incluyen transfusión de sangre y nutrición parenteral total*.
<b>III</b>	Necesidad de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
<b>IIIa</b> <b>IIIb</b>	Intervención sin anestesia general Intervención con anestesia general
<b>IV</b>	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente (incluyen complicaciones del Sistema Nervioso Central†) y requieren manejo en una Unidad de Cuidados Intermedios o Intensivos.
<b>IVa</b> <b>IVb</b>	Disfunción de un órgano (incluida diálisis). Disfunción multiorgánica
<b>V</b>	Muerte
<b>Sufijo “d”</b>	Si el paciente sufre una complicación en el momento del alta, se añade el sufijo “d” (por discapacidad) al grado de la complicación (se incluye la resección del remanente pancreático). Este sufijo indica la necesidad de un seguimiento para evaluar de forma completa la complicación.

\* Respecto al RVG: La colocación de una vía central para NPT o sonda nasoyeyunal por endoscopia en una complicación grado IIIa. Sin embargo, si la vía central o la sonda nasoyeyunal se han colocado durante la cirugía, entonces la NPT o nutrición enteral es una complicación grado II.

† Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia subaracnoidea, excluyendo ataques isquémicos transitorios.

## ANEXO V

### DEFINICIÓN DE FÍSTULA PANCREÁTICA (115)

Criterios	No fístula	Fístula grado A	Fístula grado B	Fístula grado C
<b>Amilasa en drenaje</b>	< 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal	> 3 veces la amilasa sérica normal
<b>Situación clínica</b>	Bien	Bien	Con frecuencia bien	Mal/grave
<b>Tto específico</b>	No	No	Si	Si
<b>ECO/CT (si obtenido)</b>	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
<b>Drenaje persistente (&gt; 3 semanas)</b>	No	No	Normalmente si	Si
<b>Signos de infección*</b>	No	No	SI	SI
<b>Reingreso†</b>	No	No	SI	SI/ No
<b>Sepsis</b>	No	No	No	SI
<b>Reoperación</b>	No	No	No	SI
<b>Muerte 2ª a fístula</b>	No	No	No	SI

\* Los signos de infección incluyen fiebre mayor de 38°C, leucocitosis, y eritema localizado, induración o drenaje purulento.

† Cualquier reingreso en el hospital dentro de los 30 días después del alta desde la intervención quirúrgica inicial.

## ANEXO VI

### CLASIFICACIÓN DE HEMORRAGIA (119)

Grado	Momento de aparición, localización, gravedad e impacto clínico del sangrado	Situación clínica	Secuencia diagnóstica	Secuencia terapéutica endoscópica
<b>A</b>	Temprana, intra o extraluminal, leve	Bien	Observación, hematología, ECO y si es necesario TC	No
<b>B</b>	Temprana, intra Tardía, intra o extraluminal, o extraluminal grave leve	Con frecuencia bien/intermedia Muy raramente compromete la vida	Observación, hematología, ECO, arteriografía, TC, endoscopia	Transfusión de sangre, UCI, embolización terapéutica, relaparotomía por hemorragia temprana
<b>C</b>	Tardía, intra o extraluminal, grave	Compromete la vida	Arteriografía, TC, endoscopia	Localización de sangrado, arteriografía y embolización, (endoscopia) o relaparotomía, UCI

## ANEXO VII

### DEFINICIÓN DE RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO (RVG) (120)

Grado de RVG	Requerimiento de SNG	Incapacidad de tolerar ingesta oral a sólidos (DPO)	Vómitos/ distensión gástrica	Empleo de procinéticos
A	4-7 días o reinserción > 3 DPO	7	±	±
B	8-14 días o reinserción > 7 DPO	14	+	+
C	>14 días o reinserción > 14 DPO	21	+	+

RVG: Retraso del vaciamiento gástrico; SNG: sonda nasogástrica; DPO: día postoperatorio.

Para excluir causas mecánicas de vaciado gástrico anormal, debe confirmarse la integridad de la gastroyeyunostomía o de la duodenoyeyunostomía por endoscopia o por serie gastrointestinal superior con gastrografin.

#### Parámetros para la gradación del RVG

RVG	Grado A	Grado B	Grado C
<b>Situación clínica</b>	Bien	Con frecuencia bien/leves molestias	Mal/molestias graves (riesgo global aumentado debido a complicaciones y procedimientos)
<b>Comorbilidades</b>	No	Posiblemente si (fuga o fístula pancreática, absceso intraabdominal)	Posiblemente si (fuga o fístula pancreática, absceso intraabdominal)
<b>Tto. específico</b>	Posiblemente si (fármacos procinéticos)	Si (fármacos procinéticos, potencial reinserción de SNG)	Si (fármacos procinéticos, SNG)
<b>Soporte nutricional (enteral o parenteral)</b>	Posiblemente si (lenta reinstauración de ingesta de sólidos)	Si (nutrición parenteral parcial)	Si (nutrición parenteral total enteral a través de SNG, prolongada, ej. > 3 semanas)
<b>Evaluación diagnóstica</b>	No	Posiblemente si (endoscopia, estudio GI superior con contraste, TC)	Si (endoscopia, estudio GI superior con contraste, TC)



<b>Tto. intervencionista</b>	No	No	Posiblemente si (ej. Drenaje de absceso, relaparotomía por complicación, relaparotomía por RVG)
<b>Prolongación de estancia hospitalaria</b>	Posiblemente si	Si	Si
<b>Retraso de la potencial terapia adyuvante</b>	No	No	Si

TC: tomografía computarizada; RVG: retraso del vaciamiento gástrico; GI: gastrointestinal; SNG: sonda nasogástrica.